Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. H.-W. Altmann

ZUR REPARATIVEN UND KOMPENSATORISCHEN NIERENREGENERATION

- Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin nach temporärer unilateraler Nierenischaemie an Ratten -

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard F. Otto

aus Tübingen

Würzburg 1970

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. H. -W. Altmann

ZUR REPARATIVEN UND KOMPENSATORISCHEN NIERENREGENERATION

- Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin nach temporärer unilateraler Nierenischaemie an Ratten -

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard F. Otto

aus Tübingen

Würzburg 1970

Referent : Professor Dr. med. E. Stöcker

Korreferent : Professor Dr. med. H.-W. Altmann

Tag der Promotion :

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit der Genehmigung der Hohen Medizinischen
Fakultät der Universität Würzburg

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	VORAUSSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	1
B.	MATERIAL UND METHODIK	8
	1. Tiermaterial	8
	2. Nierenischaemie	8
	3. Singuläre Injektionstechnik	8
	4. Dauerinfusionstechnik	9
	5. Versuchsanordnung	12
	6. Autoradiographische Technik	13
	7. Auswertung der Autoradiogramme	13
C.	ERGEBNISSE	18
	1. ^{3}H-Index	18
	2. Mitose-Index	24
	3. Silberkorndichte und Steigerungsfaktor	32
	4. Proliferationsumfang und Proliferationstopik	33
	5. Prozent markierter Kerne von Glomerula und Bowman' schen Kapselepithelien	43
D.	DISKUSSION	48
	1. Proliferationsablauf	48
	2. Proliferationsmodus	53
	3. Proliferationstopik und Proliferationsumfang	56
	4. Proliferationsumfang der glomerulären Schlingenzellen und der Bowman' schen Kapselepithelien	62
E.	ZUSAMMENFASSUNG	70
	A. Einmalige ^{3}H-Thymidin-Injektion	70
	B. ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion	72
	ANHANG MIT TABELLEN	
	LITERATURVERZEICHNIS	I

VORAUSSETZUNG UND FRAGESTELLUNG

Nach der heute noch gültigen Einteilung Bizzozeros (1893) von den Geweben und Zellsystemen wird die Niere den stabilen Elementen zugerechnet. Unter stabilen Elementen versteht Bizzozero : Elemente, in denen die mitotische Aktivität mit dem Reifen des Organismus erheblich absinkt und in denen später höchstens noch vereinzelt Mitosen anzutreffen sind, bei Ratten etwa 1-2 auf 10.000 Zellen. Als Ursache dieser geringen Mitoserate darf eine sehr langsame Zellerneuerung angenommen werden (Lit. bei ALTMANN 1966).

Aber durch Regenerationsreize, wie sie z. B. die Nephrektomie oder noch eindrucksvoller die unilaterale temporäre Nierenischaemie darstellen, kann die Niere zu einer ungewöhnlich starken Proliferation gezwungen werden. Dabei tritt nach temporärer unilateraler Nierenischaemie sowohl im unterbundenen als auch im nicht unterbundenen Organ eine Umschaltung von dem in der Niere ausgewachsener Ratten üblichen langsamen Proliferationsmodus auf die schnelle Form ein (STÖCKER und HEINE 1965; STÖCKER 1966, 1967; vgl. STÖCKER und PFEIFFER 1965, 1967; HEINE 1968). Darunter versteht man, daß die DNS-Synthese-Phase, die postsynthetische prämitotische Phase G2 und die Mitose unter Verdoppelung der DNS-Synthese-Rate (= Neubildung / Zeiteinheit) halbiert und somit auf ein solches Maß eingestellt werden, wie es in permanent rasch proliferierenden Systemen, wie etwa den Epithelien des Darmtraktes oder den Zellen des hämatopoetischen Systems, stets üblich ist.
Aufschlußreich ist, daß der Proliferationsumfang en bloc in der reparativ regenerierenden, temporär ischaemierten Niere dem des gesamten Magen-Darm-Traktes angeglichen wird (STÖCKER 1966).

Abgesehen von Experimenten zum Proliferationsmodus gibt es bereits nach temporärer unilateraler Nierenischaemie eine Reihe autoradiographischer Untersuchungen zum Proliferationsablauf der reparativen Nierenregeneration im unterbundenen und der kompensatorischen Regeneration im nicht unterbundenen Organ (HÜBNER 1964, 1967, 1968; STÖCKER 1966).

Hübner hat in diesem Zusammenhang besonders auf rhythmische DNS-Synthese-Wellen (7 Tage-Intervalle) als Funktion der Zeit nach der Operation hingewiesen.

Ziel unserer Untersuchungen ist es, den Ablauf der Proliferation, den Proliferationsumfang und die Topik proliferierender Zellen sowohl der reparativ als auch der kompensatorisch regenerierenden Niere nach temporärer unilateraler Nierenischaemie über einen Zeitraum von 17, 5 Tagen zu prüfen.

Dabei haben wir eine zonale Einteilung der Tubuli nach Mc Farlane vorgenommen (Mc FARLANE 1941; Lit. bei NOLTENIUS, ACHENBACH, OEHLERT und SCHELLHAS 1965; STÖCKER 1966, 1967, 1968; STÖCKER, NEUMANN-REDLIN und HEINE 1968; HEINE 1968; NEUMANN-REDLIN 1969). Dieses Prinzip haben wir aus zweierlei Gründen gewählt:

1. In der temporär unterbundenen Niere ist wegen der Schädigung des Organs eine exakte Differenzierung einzelner Nephronabschnitte nicht mehr möglich.
2. Unsere Arbeitsgruppe hat darüber hinaus bereits autoradiographische Untersuchungen sowohl nach singulärer Injektion von ^{3}H-Thymidin als auch nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion zur kompensatorischen und reparativen Nieren-Regeneration und zum renalen

physiologischen Zellersatz durchgeführt (STÖCKER 1966, 1967, 1968; STÖCKER, NEUMANN-REDLIN und HEINE 1968; STÖCKER, B. SCHULTZE, HEINE, NEUMANN-REDLIN und H. LIEBSCHER; HEINE 1968; NEUMANN-REDLIN 1969).

Somit können wir jene Befunde mit denen in unseren Untersuchungen erhobenen konfrontieren und direkt quantiativ vergleichen.

Aus der Abbildung 1 nach Mc Farlane (1941) geht das Einteilungsprinzip der Zonen I-IV hervor. Dabei erfassen die einzelnen Zonen folgende Anteile des Nephrons :

I Stratum labyrinthicum :
Hauptsächlich gewundene Hauptstücke (cirka 70 %) mit etwa 20 %-igem Anteil des distalen Tubulus und 10 % weite Anteile der Henle'schen Schleife sowie Sammelrohre.

II Stratum subcorticale :
In erster Linie gerade Hauptstücke, geringe Zahl gewundene Hauptstücke und kleine Anzahl weite Anteile der Henle'schen Schleife sowie Sammelrohre.

III Zona intermedia :
In erster Linie dicker aufsteigender Anteil der Henle'schen Schleife, in geringem Umfang dünner absteigender Teil und Sammelrohre.

IV Zona basalis :
Hauptsächlich Sammelrohre, in geringem Ausmaß dünner Anteil der Henle'schen Schleife.

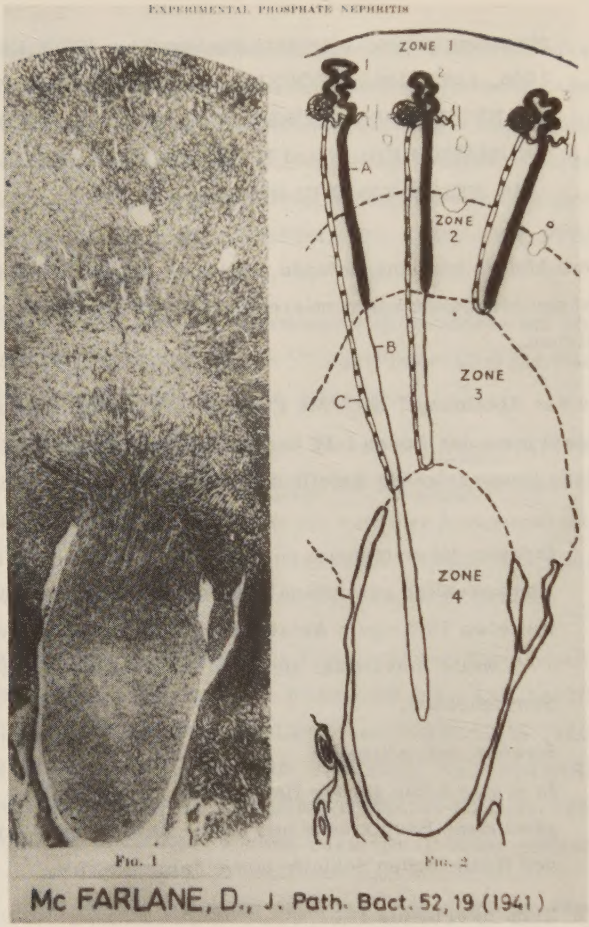

Abb. 1 Zonale Einteilung der Niere nach Mc FARLANE

Zone 1 : Stratum labyrinthicum

Zone 2 : Stratum subcorticale

Zone 3 : Zona intermedia

Zone 4 : Zona basalis

Man kann also sehr wohl aus der zonalen Niereneinteilung Rückschlüsse - wenn auch gelegentlich approximativer Natur - auf das proliferative Verhalten von Tubulusepithelien innerhalb der einzelnen Nephronabschnitte ziehen.

Den Proliferationsablauf bestimmten wir nach singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion. Damit werden diejenigen Zellen erfaßt, welche sich während der Verfügbarkeitszeit des einmalig zugeführten ^{3}H-Thymidins (40 - 60 Minuten; HUGHES, BOND, BRECHER, CRONKITE, PAINTER, QUASTLER und SHERMAN 1958; CRATHORN und SHOOTER 1960; JOHNSON, RUBIN, CRONKITE und BOND 1960; LOONEY 1960, 1965; KOBURG und SCHULTZE 1961; MAURER und KOBURG 1961; KOBURG und MAURER 1962; KOBURG 1963; Lit. bei STÖCKER 1966) als Funktion der Zeit nach der Operation momentan in der S-Phase befinden.

Gleichzeitig ermittelten wir die Silberkorndichte, d. h. die Silberkornzahl / μ^2 Kern. Damit gewinnt man einen Einblick in die DNS-Synthese-Rate, d. h. die relative Neubildung von DNS/Zeiteinheit innerhalb des Kernes. Diese ist nach vorausgegangenen proliferationskinetischen Untersuchungen ein gutes und geeignetes Maß, um hieraus Rückschlüsse auf die S-Phasen-Länge, also auch auf Umschaltungsvorgänge im Proliferationsmodus zu ziehen (STÖCKER 1966, 1967).

Zur Bestimmung des Proliferationsumfanges und der Proliferationstopik wählten wir die ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion. (Lit. bei SCHULTZE 1966, 1968; FLIEDNER, HAAS 1967). Der Vorteil dieser Methode gegenüber der singulären Injektion besteht darin, daß das ^{3}H-Thymidin über einen beliebig langen Zeitraum, nämlich der Verfügbarkeitszeit einer einma-

ligen Vorläufer-Injektion, konstant dem Organismus des Versuchstieres angeboten wird. Somit werden zwangsläufig alle während der gesamten radioaktiven Versuchszeit in die S-Phase eintretenden oder an der postmitotischen Verteilung von Radioaktivität partizipierenden Kerne autoradiographisch geschwärzt. Verständlicherweise wird also mit der ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionstechnik gegenüber der singulären ^{3}H-Thymidin-Injektion eine wesentlich höhere Zahl markierter Kerne autoradiographisch registrierbar. Dadurch verringert sich der statistische Fehler der kleinen Zahl markierter Kerne um ein Vielfaches und es sind somit exaktere Aussagen über den Proliferationsablauf und die Proliferationstopik zulässig.

Zur Frage des Proliferationsumfanges und der Proliferationstopik existieren bereits Resultate von Stöcker (1966, 1967), und Heine (1968), die sich mit der reparativen und der kompensatorischen Nierenregeneration nach temporärer unilateraler Nierenischaemie an Ratten bei einer ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion von 96 Stunden auseinandersetzen. Dabei fand man, daß die durch eine einstündige Ischaemie geschädigte Niere bei dieser festgelegten radioaktiven Versuchszeit eine große Anzahl markierter Kerne (Tubulusepithelien) aufwies. Das Stratum subcorticale zeigte bei einer ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion von 96 Stunden bereits 87,4 % geschwärzte Tubulusepithelien.

In unseren Untersuchungen soll nun geprüft werden, ob sich mit einer Verlängerung der radioaktiven Versuchszeit dieser Prozentsatz markierter Kerne noch erhöht und ob sich quantitative und qualitative Änderungen hinsichtlich der Proliferationstopik zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten

ergeben.

Zusätzlich soll schließlich die Proliferation der Glomerulumzellkerne und der Bowman'schen Kapselepithelien nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion bei unterschiedlichen radioaktiven und somit gleichzeitig postoperativen Versuchszeiten bestimmt werden.

Die nach temporärer unilateraler Nierenischaemie durchgeführten und im Vorangegangenen geschilderten Untersuchungsverfahren bieten den Vorteil, daß man zu identischen Versuchszeiten sowohl die kompensatorische Regeneration der nicht unterbundenen Niere als auch die reparative Regeneration der unterbundenen Niere in einem Tier erfassen kann.

Um mit dem Alter der Ratten zusammenhängende Unterschiede der Beantwortung des Regenerationsreizes gleichzuschalten, führten wir alle Experimente an eben ausgewachsenen Ratten gleichen Alters und mit nur geringer Varianz im Tiergewicht durch.

MATERIAL UND METHODIK

1. Tiermaterial

Als Versuchstiere dienten 44, cirka 2 Monate alte, eben ausgewachsene, normal ernährte (Altromin R), zum Tötungszeitpunkt etwa 180 - 250 g schwere, männliche Albinoratten (SPRAGUE-DAWLEY-Inzuchtstämme).

2. Nierenischaemie

Von einem retroperitonealen Flankenschnitt aus wurde die linke Niere extraperitoneal freigelegt, dekapsuliert und der Gefäßstiel in unmittelbarer Nachbarschaft zum Nierenhilus mittels einer gummiarmierten Kocherklemme 60 min lang unterbunden. Anschließend reponierten wir die ischaemierte Niere und klammerten den Fellschnitt. Die Operation erfolgte unter möglichst oberflächlicher Äthernarkose. Die Narkosedauer betrug etwa 70 min.

3. Singuläre Injektionstechnik

Eine Stunde vor der Tötung wurden 500 µ Ci ^{3}H-Thymidin (spezifische Aktivität 6,0 Ci/mMol Schwarz Bio Research, New York) intraperitoneal injiziert, sodaß eine normierte radioaktive Versuchszeit von 1 Std vorlag. Dieses Verfahren wurde sowohl an Tieren mit singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion als auch an Kontrolltieren angewandt. Den Zeitraum zwischen der Injektion der radioaktiven Substanz und der Tötung der Tiere setzten wir deshalb auf eine Stunde fest, da die prämitotische Ruhepause länger dauert (etwa 1-2Std). Bei

dieser Versuchsanordnung gibt die Zahl der im Autoradiogramm nachgewiesenen Markierungen Auskunft über die Zahl DNS-synthetisierender oder gerade in G2 befindlicher Zellen, weil Mitosen markierter Zellen noch nicht stattgefunden haben können (STÖCKER 1966, 1967; HEINE 1968).

4. Dauerinfusionstechnik

Mit einer Injektionsnadel wurde eine Schwanzvene eröffnet. Über einer Flamme zog man einen Kunststoffkatheter aus Polyäthylen aus und paßte diesen dem Durchmesser der Vene an. Anschließend wurde der Ratte unter Äthernarkose der Katheter in die eröffnete Schwanzvene eingeführt und bis zur Schwanzwurzel, also in die Beckenvene, vorgeschoben. Der Katheter muß ausreichend befestigt werden. Anschließend wurde eine Rattenniere abgebunden (siehe oben : Nierenischaemie) und nach Klammerung der Fellwunde das Tier sogleich an die Dauerinfusionsanlage angeschlossen.

Die Dauerinfusionsanlage besteht aus einer Mikropumpe, einer Rekordspritze und einem Kunststoffzylinder (Herrn Prof. Dr. W. Maurer, Direktor des Instituts für Medizinische Strahlenkunde der Universität Würzburg, danken wir für die Genehmigung, ein von ihm konstruiertes Infusionsmodell, nachbauen zu dürfen). Mit der Mikropumpe wird ein ständiger Druck auf den Kolben der Rekordspritze, die mit Wasser gefüllt ist, ausgeübt. Die Drehzahl der Pumpe ist so eingestellt, daß cirka 1,5 ml Wasser in 24 Stunden aus der Rekordspritze in einen Kunststoffkatheter, der zu einem Kunststoffzylinder führt, hinausgepreßt werden. Dieser Zylinder stellt die Grenze zwischen dem inaktiven Schubsystem und dem radioaktiven Infusionssystem dar.

Im Inneren enthält der Kunststoffzylinder einen Gummifingerling, der kontinuierlich, entsprechend der Schubwirkung der Pumpe, expandiert wird. Der Fingerling ist von radioaktivem Thymidin in physiologischer Kochsalzlösung luftfrei umgeben. Es entfallen auf 5 ml ^{3}H-Thymidin (= 5 mCi) 4,5 mg physiologische Kochsalzlösung und ein Tropfen Heparin. So wird gemäß der Schubkraft des Triebwerkes und der daraus resultierenden Expansion des Fingerlinges das ^{3}H-Thymidin von hier aus über einen zweiten Katheter in die Schwanzvene gepumpt.

Die Mikropumpe wird eine Stunde vor der Tötung der Ratte abgeschaltet, um noch die restliche Verfügbarkeitszeit des Thymidins von 40 - 60 min auszunutzen. Somit ist die gesamte radioaktive Versuchszeit, also das Zeitintervall vom Beginn der Dauerinfusion bis zur Tötung, stets eine Stunde länger als die effektive Dauerinfusionszeit. Im Mittel infundierten wir in 24 Std 1,5 mCi ^{3}H-Thymidin. Die pro Tier insgesamt applizierte ^{3}H-Thymidin-Aktivität und die spezifische Aktivität des Vorläufers ist in der Tabelle 1 aufgeführt.

Die Anlage der Pumpe weist innerhalb des inaktiven Schubsystems einen Swivel auf. Dieser besteht aus 2 dicht aufeinanderliegenden, aber frei gegeneinander verschieblichen luft- und wasserundurchlässigen Teflonscheiben. Dadurch gewährt die angewandte Dauerinfusionstechnik der Ratte eine freie Beweglichkeit in ihrem Käfig und eine fortwährende Versorgung mit Wasser und Futter ad libitum.

Tab. 1

Radioaktive Versuchszeit = ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit, Aktivitätsdosen und spezifische Aktivität applizierten ^{3}H-Thymidins.

Radioaktive Versuchszeit in Stunden (Tagen)	^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit in Stunden	Aktivitätsdosen und spezifische Aktivität applizierten ^{3}H-Thymidins bei Dauerinfusion	
		mCi	Ci/mMol
12 (0, 5)	11	0, 8	6, 0
24 (1)	23	1, 55	6, 0
36 (1, 5)	35	2, 1	6, 0
48 (2)	47	3, 3	6, 0
60 (2, 5)	59	3, 9	6, 0
72 (3)	71	4, 0	6, 0
96 (4)	95	5, 5	6, 0
120 (5)	119	7, 2	6, 0
144 (6)	143	8, 4	6, 0
168 (7)	167	10, 3	6, 0
192 (8)	191	10, 95	6, 0
216 (9)	215	14, 4	6, 0
240 (10)	239	13, 9	6, 0
420 (17, 5)	419	27, 7	6, 0

5. Versuchsanordnung

5.1 Singuläre ^{3}H-Thymidin-Injektion

Einmalige Injektion von ^{3}H-Thymidin zu unterschiedlichen Zeiten nach 1-stündiger unilateraler Nierenischaemie zweier Tiere zu einem Zeitpunkt (0, 5; 1; 1, 5; 2; 2, 5; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 17, 5 Tage), Tötung jeweils 1 Std nach der Vorläuferinjektion von 500 µ Ci pro Tier (spezifische Aktivität 6, 0 Ci/mMol).

5.2 Kontrolltiere

Einmalige Injektion von ^{3}H-Thymidin an 2 unbehandelten Tieren bei 1-stündiger radioaktiver Versuchszeit 500 µ Ci pro Tier (spezifische Aktivität 6, 0 Ci/mMol).

5.3 ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion

^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionslänge nach 1-stündiger unilateraler Nierenischämie für jeweils 1 Tier 0, 5; 1; 1, 5; 2; 2, 5; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 17, 5 Tage Überlebenszeit post operationem (spezfische Aktivität 6, 0 Ci/mMol, siehe Tabelle 1). Da die Dauerinfusion unmittelbar post operationem begonnen wurde, sind die postoperativen und die radioaktiven Versuchszeiten somit identisch.

Die Tötung aller Ratten erfolgte stets durch Dekapitation in leichtem Ätherrausch.

6. Autoradiographische Technik

Unmittelbar nach der Tötung wurden die Nieren herauspräpariert. Dann erfolgte die Fixation der entnommenen und aufgeschnittenen Nieren für 48 std in 10%igem neutralen Formalin bei +4 °C. Dem Fixativum wurde zum Austausch freien, nicht DNS gebundenen, ^{3}H-Thymidins inaktives Thymidin in hoher Konzentration (0,5 mg/ml) zugesetzt. Nach 24-stündigem Wässern wurden die Proben über die aufsteigende Alkoholreihe, Methylbenzoat und Benzol in der üblichen Weise in Paraffin eingebettet. Vor der Autoradiographie wuschen wir die 3-4 dicken Schnitte erneut in hochkonzentrierten Lösungen inaktiven Thymidins (0,5 mg/ml) für 1 Std. Die Autoradiographie erfolgte nach dem "stripping-Film"-Verfahren (Kodak AR 10, vgl. PELC 1947, 1956; MAURER 1955; Lit. bei SCHULTZE 1968). Die Exposition der Autoradiogramme nahmen wir bei +4 °C in trockener Luft (Dreieride) vor. Die Expositionszeit betrug 2 bis 80 Tage. Die Entwicklung und Fixierung der Filme erfolgte unter absoluter Konstanz der Bedingungen.
Der überwiegende Teil der Autoradiogramme wurde mit Hämatoxylin-Eosin nachgefärbt.

7. Auswertung der Autoradiogramme

7.1 ^{3}H-Index-Bestimmung nach singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion

Der ^{3}H-Index stellt den Prozentsatz aller nach singulärer Injektion während der Verfügbarkeitszeit des ^{3}H-Thymidins von 40 - 60 Min markierten Kerne bezogen auf alle ausgezählten Kerne dar.

Die Auswertung der autoradiographischen Präparate erfolgte mit einem Zeiss-Mikroskop bei Ölimmersion und 1280-facher Vergrößerung mit Hilfe eines Okular-Netz-Mikrometers. Wir zählten alle im Quadrat liegenden Zellen, sowie die links und oben auf dem Rand des Zählquadrates liegenden bzw. angeschnittenen Kerne, solche des rechten und unteren Randes wurden vernachlässigt. Im Einzelnen verfuhren wir so, daß zunächst pro Tier und Zone in 100 Quadraten die Zellen ausgezählt wurden. Dann bestimmten wir die mittlere Zellzahl und legten diese dem weiteren Auswertungsgang zugrunde. Nunmehr wurden die Quadrate systematisch über den Zonen verschoben, die markierten Kerne registriert und aus der mittleren Zellzahl, der Zahl berücksichtigter Quadrate und DNS-synthetisierender Kerne der ^{3}H-Index abgeleitet.

Zur Auswertung gelangten pro Schicht 6000 - 12 000 Gesamtzellen, was einer mittleren Zellzahl von cirka 36 000 Zellen pro Niere eines Versuchstieres entspricht. Gleichzeitig wurde die Zahl der markierten Zellkerne registriert und ihr prozentualer Anteil an der gesamten Population ermittelt.

Die Expositionszeit dieser Autoradiogramme betrug 30 Tage.

7.2 Mitose-Index-Bestimmung nach singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion

Als Mitose-Index bezeichnen wir (unabhängig von der radioaktiven Versuchszeit) den Prozentsatz an Mitosen bezogen auf alle ausgezählten Zellen. Die Bedingungen zur Auszählung entsprechen der ^{3}H-Index-Bestimmung.

7.3 Silberkorndichte-Bestimmung nach singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion

Silberkorndichte (SKD) = Silberkornzahl /μ^2 DNS-synthetisierender Kerne.

Die Silberkornzählungen wurden an über 100 bis 500 möglichst gut angeschnittenen Kernen der ischaemisch geschädigten, reparativ regenerierenden und der kontralateralen, kompensatorisch regenerierenden Niere durchgeführt.

Das Okular-Strich-Mikrometer zeigte bei der Eichung mit dem Objekt-Strich-Mikrometer eine Abweichung von 2μ auf 50μ. Da sich jedoch die Ungenauigkeit der Durchmesserbestimmung durch die Umrechnung mit einem Korrekturfaktor als ebenso groß erwies, verzichteten wir auf eine Umrechnung.

Die Kernfläche wurde nach okularmikrometrischer Bestimmung des Durchmessers nach den Formeln $F = \pi (r \text{ mittel})^2$; für runde oder angenähert runde Zellkerne bzw. $F = \frac{\pi}{4} \times L \times K$; bei ovalärer Kernverformung bestimmt, wobei L = Längsdurchmesser und K = Querdurchmesser ist.

Die Expositionszeit der Autoradiogramme von Kontrollen betrug 14 Tage, die der Versuchstiere mit singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion 18 Tage. Für einen direkten Vergleich von Kontrollen und Versuchstieren war eine Umrechnung der SKD_{14d} auf eine SKD_{18d} notwendig. Grundlage für diese Umrechnung bildete die Formel von Herz (1951) nach der bis zum Auftreten des "fading Effects" die doppelte Belichtungszeit der doppelten Silberkorndichte entspricht.

Zu einer solchen Umrechnung ist man noch berechtigt, da der "fading-effect" in unserem Labor bei einer Expositionszeit um

18 Tage beginnt.

Die Abweichung der SKD von Zone zu Zone war sehr gering. In den Tabellen ist aus diesem Grunde jeweils die mittlere Silberkorndichte aus allen 4 Zonen angegeben.

7.4 Prozentsatz markierter Kerne nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion

Die Bestimmung der prozentualen Markierung (Prozent markierter Kerne bezogen auf alle ausgezählten Kerne) der einzelnen Zonen der Niere erfolgte bei 1280-facher Vergrößerung mit der Okular-Netz-Mikrometer-Methode (siehe Seite 14).

Zu diesem Zweck wurden von jeder Zone pro Tier 4.000 - 8.000 Gesamtzellen ausgezählt (vgl. Seite 14). Für die durchschnittliche prozentuale Markierung der gesamten Niere konnten wir dementsprechend im Mittel 24.000 Zellen zugrundelegen.

7.5 Prozentsatz markierter glomerulärer Zellen und Kapselepithelien nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion

Bei dieser Auswertung wurde nicht nach der Okular-Netz-Mikrometer-Methode verfahren, sondern die glomerulären Zellen und die Kapselepithelien wurden an jeweils 50 gut angeschnittenen Glomerula ausgezählt und ihr Prozentsatz gegenüber nicht markierten entsprechenden Zellen bestimmt. Bei den glomerulären Zellen unterschieden wir nicht zwischen Kapillarendothelien, Mesangiumzellen und Deckzellen, da das optische Bild im Autoradiogramm durch den Film verständlicherweise von schlechter Qualität als der histologische Schnitt, sodaß eine genaue Bestimmung

des Zelltyps nicht immer möglich ist.

7.6 Steigerungsfaktor

Um einen direkten Vergleich zwischen der physiologischen Zellerneuerung der Kontrollen und der reparativen und der kompensatorischen Regeneration der Versuchstiere ohne direkte Konfrontation der entsprechenden effektiven ^{3}H-Index-Werte in der Niere vornehmen zu können, haben wir den jeweiligen Steigerungsfaktor der ^{3}H-Indices als Funktion der postoperativen Zeit auf die Kontrolle = 1 bezogen. Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt. Eine zonale Differenzierung blieb dabei unberücksichtigt.

ERGEBNISSE

1. ^{3}H-Index

1.1. ^{3}H-Index der unterbundenen Niere

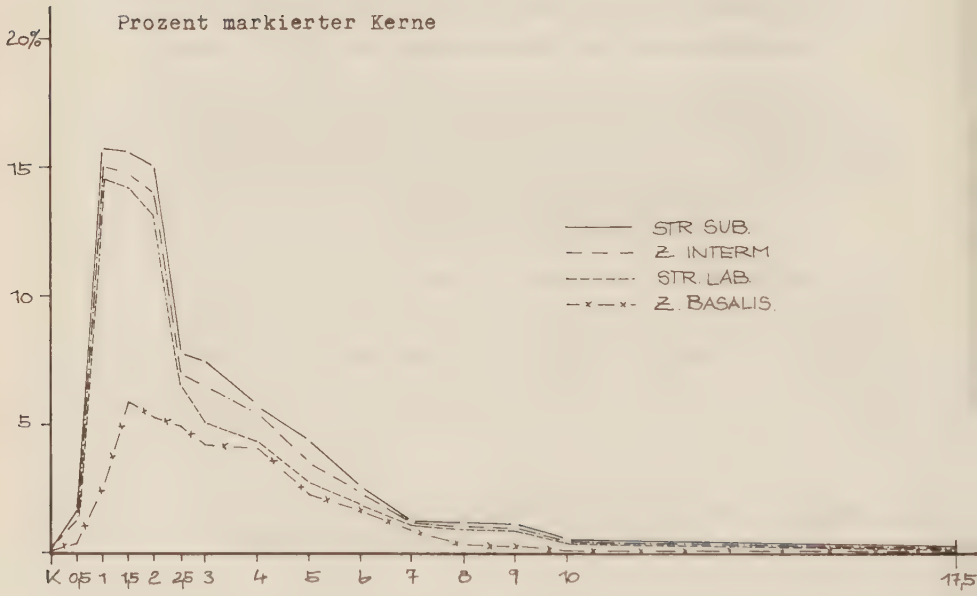

Fig. 1 : ^{3}H-Index der temporär (1 h) unterbundenen Niere mit zonaler Differenzierung als Funktion der Zeit nach der Operation

Die Figur 1 zeigt den ^{3}H-Index der temporär unterbundenen Niere als Funktion der postoperativen Zeit nach einer temporären Nierenischaemie. ^{3}H-Thymidin war stets 1 Stunde vor der Tötung appliziert worden. Die der graphischen Darstellung zugrundelie-

genden Zahlenwerte finden sich in Tabelle 2 (siehe Anhang). Folgende Resultate ergeben sich daraus:
Post operationem zeigt das Stratum subcorticale, die Zona intermedia und das Stratum labyrinthicum zunächst einen geringeren (bis zur 12. Std.), jedoch schon erheblich über den vergleichbaren Wert der Kontrollen (in der Ordinate) hinausgehenden, dann einen steilen Anstieg der Verlaufskurven bis zum 1. Tag (Stratum subcorticale 15,65 %). Nach einer Gipfelbildung zwischen dem 1. und 2. Tag fallen diese Nierenzonen rapid bis zum 2.5. Tag, fortlaufend allmählich bis zum 7. Tag ab, und erreichen nachfolgend am 17,5. Tag annähernd die Werte des physiologischen Zellersatzes der Kontrollen (Stratum subcorticale 0,14 %).

Im Gegensatz zu dem eben geschilderten steht die Kurvendarstellung der Zona basalis. Diese steigt langsamer an und erreicht ihren Maximalwert (5,8 %) erst bei 1,5 Tagen, also 12 Std. später. Ihr weiterer Verlauf ähnelt dem der anderen Kurven. Jedoch unterscheidet sie sich von diesen durch das Ausbleiben eines steilen Abfalls zwischen dem 2. und 2,5. Tag.

Stets wird die Reihenfolge Stratum subcorticale vor Zona intermedia, Stratum labyrinthicum und Zona basalis gewahrt, wobei die mittlere Differenz der ^{3}H-Indices zwischen dem Stratum subcorticale, der Zona intermedia und dem Stratum labyrinthicum einerseits sehr gering ist (vom 0,5. bis zum 7. Tag jeweils ungefähr 1 %; vor dem 0,5. und nach dem 7. Tag 0,1 %) andererseits sich jedoch deutlich von der Zona basalis im Prozentsatz markierter Kerne abheben.

1.2 ^{3}H-Index der nicht unterbundenen Niere

Die in der Tabelle 3 (siehe Anhang) enthaltenen ^{3}H-Index-Werte

der nicht ischaemierten Niere als Funktion der postoperativen Zeit stellten wir in der Figur 2 dar. Die radioaktive Versuchszeit belief sich wieder auf 1 Stunde. Aus dieser ergibt sich :

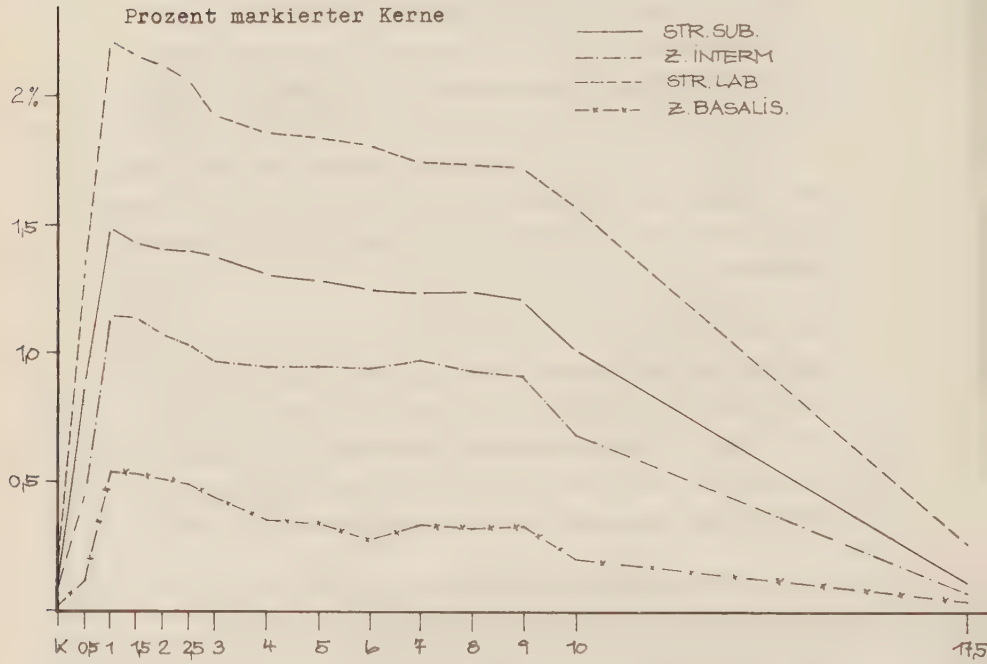

Fig. 2 : ^{3}H-Index der nicht unterbundenen Niere mit zonaler Differenzierung als Funktion der Zeit nach unilateraler, temporärer (1 h) Nierenischaemie.

Bereits 12 Stunden nach der 1-stündigen Nierenstielabklemmung der Gegenniere zeigen alle Verlaufskurven der Nierenzonen gegenüber den entsprechenden Werten der Kontrollen (in der Ordinate)

eine auffallend höhere Zahl markierter Kerne. Nach einem weiteren Ansteigen erreichen die Zonen I-IV am 1. Tag den Scheitelpunkt (Stratum labyrinthicum 2,22 %) und gleiten nach einer angenäherten Plateaubildung bis zum 10. Tag (Stratum labyrinthicum 1,57 %) am 17,5. Tag in die Größenordnung der Kontrollnierenwerte ein.

Generell führt hier im Gegensatz zur unterbundenen Niere das Stratum labyrinthicum vor dem Stratum subcorticale, der Zona intermedia und der Zona basalis. Vergleichsweise liegen das Stratum subcorticale und die Zona intermedia dichter beieinander (mittlere Differenz der ^{3}H-Indices = 0,3 %) als in ihren Abständen zu den übrigen Nierenzonen (mittlere Differenz = 0,6 %).

1.3 Vergleich der mittleren ^{3}H-Indices der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere.

Um die Regeneration der ischaemierten und der nicht ischaemierten Niere mit dem physiologischen Zellersatz direkt vergleichen zu können (Tabelle 4, siehe Anhang) haben wir die Proliferationsabläufe in der Figur 3 einander gegenübergestellt. Wir nahmen hierbei jedoch nicht die zonale Niereneinteilung, sondern - der besseren Übersicht wegen - eine Summendarstellung aus allen 4 Zonen vor.

Nach Beendigung der temporären unilateralen Nierenstielabklemmung steigen die Kurvenverläufe sowohl des unterbundenen als auch des nicht unterbundenen Organs rasch an und übertreffen den physiologischen Zellersatz der Kontrollen um ein Vielfaches. Die für eine Stunde durchblutungsbehinderte Niere führt vom Beginn der postoperativen Zeit bis zum 7. Tag und hat den höchsten Kurvenwert am 1,5. Tag (mittlerer ^{3}H-Index = 12,6 %), der etwa

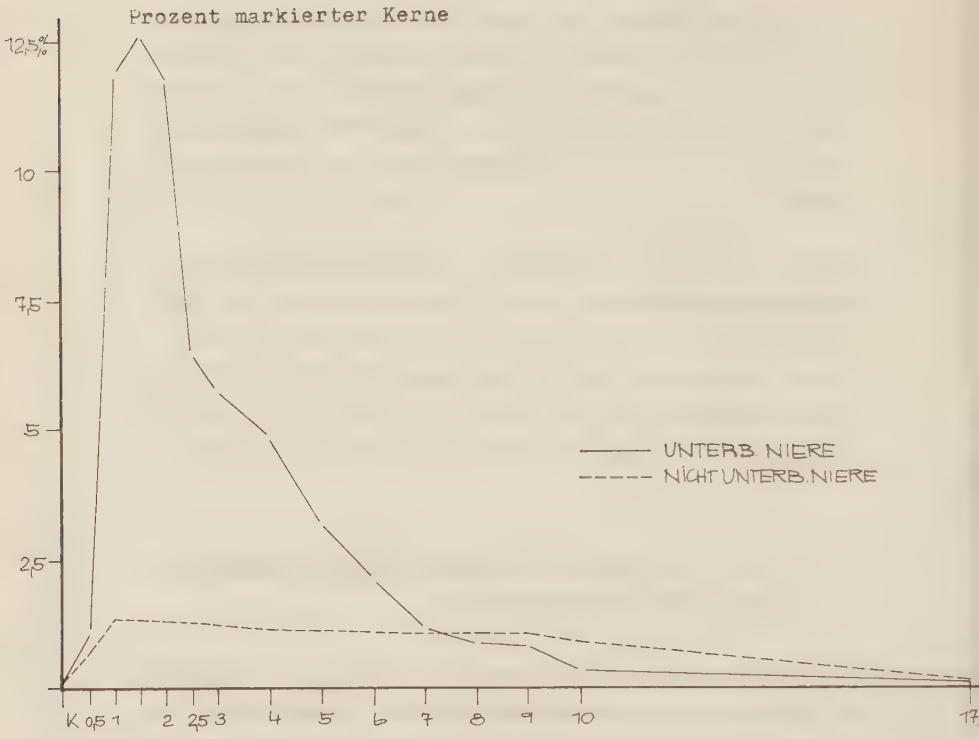

Fig. 3 : Mittlerer ^{3}H-Index der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere (Kontrollen in Ordinate) als Funktion der Zeit nach temporärer (1 h), unilateraler Nierenischaemie.

13 mal höher liegt als der entspre chende Punkt der nicht unterbundenen Gegenniere.

Der Prozentsatz geschwärzter Kerne der nicht unterbundenen Niere ist während dieses Zeitraumes geringer, wohingegen der Scheitelpunkt der Kurve um 12 Stunden früher, also bereits am

1. Tag (mittlerer ^{3}H-Index = 1,35 %) erreicht ist. Am 7. Tag sind die mittleren ^{3}H-Index-Werte im unterbundenen und im nicht unterbundenen Organ etwa gleich (1,1 %), jedoch führt ab jetzt bis zum 17,5. Tag das nicht ischaemierte Organ, da hier die kompensatorische Regeneration noch nicht abgeschlossen ist. Am 17,5. Tag ist der mittlere ^{3}H-Index von unterbundener und nicht unterbundener Niere wiederum etwa gleich groß und bewegt sich im Niveau der Kontrollen.

1.4. Steigerungsfaktor der mittleren ^{3}H-Indices der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere.

Aus der Figur 4 können wir direkte Rückschlüsse auf den Proliferationsumfang zu verschiedenen Versuchszeitpunkten sowohl in der unterbundenen als auch in der nicht unterbundenen Niere ziehen. Außerdem haben wir hier einen unmittelbaren Vergleich zwischen der physiologischen Zellerneuerung von Kontrollen und der reparativen und der kompensatorischen Regeneration der Versuchstiere, da der jeweilige Steigerungsfaktor der ^{3}H-Indices als Funktion der postoperativen Zeit auf die Kontrolle = 1 bezogen wurde. Nähere Faktorenangaben sind der Tabelle 5 (siehe Anhang) zu entnehmen.

Am Scheitelpunkt, dem 1,5. Tag post operationem zeigt die reparativ regenerierende Niere eine 115-fache Steigerung des momentanen Proliferationsumfangs gegenüber dem physiologischen Zellersatz und liegt etwa um das 10-fache höher als die kompensatorisch regenerierende Niere (Steigerungsfaktor 12). Am 7. Tag ist die Steigerung der Regeneration in unterbundener und nicht unterbundener Niere gegenüber Kontrollen etwa gleich umfangreich (10-fach). Vom 8. Tag an führt die nicht unter-

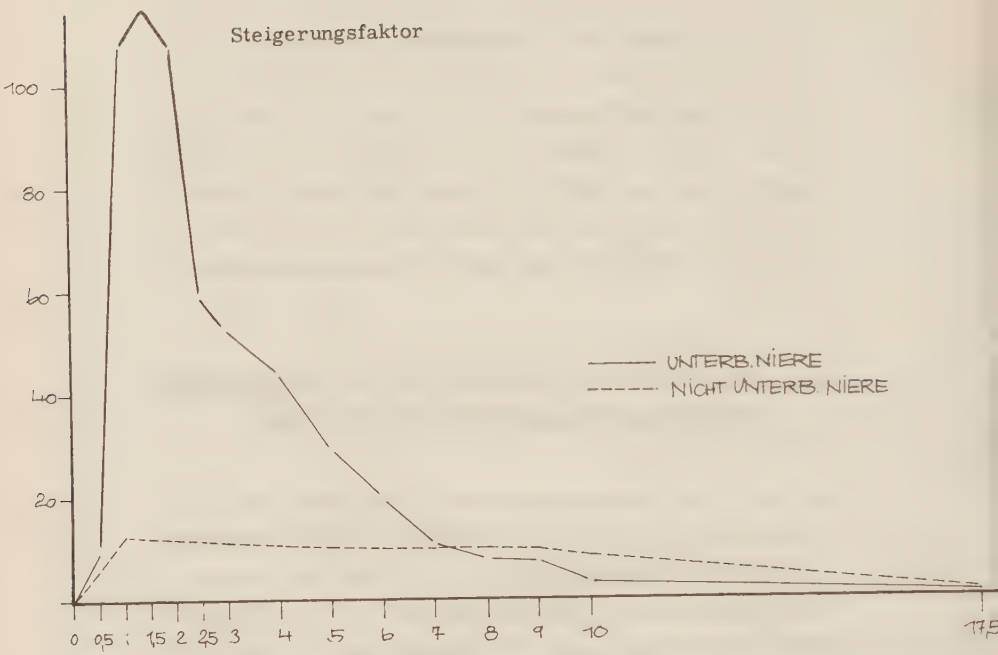

Fig. 4 : Steigerungsfaktor der mittleren ^{3}H-Indices der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere als Funktion der Zeit nach temporärer (1 h) Nierenstielabklemmung.

bundene Niere. Der mittlere ^{3}H-Index der unterbundenen Niere wird zwischen dem 10. bis zum 17,5. Tag um 2/3 kleiner als der des physiologischen Zellersatzes. Die nicht unterbundene Niere dagegen entspricht am 17,5. Tag etwa dem mittleren ^{3}H-Index der Kontrollen.

2. Mitose - Index

2.1. Mitose-Index der unterbundenen Niere

Die graphische Darstellung (Figur 5) des Mitose-Index der

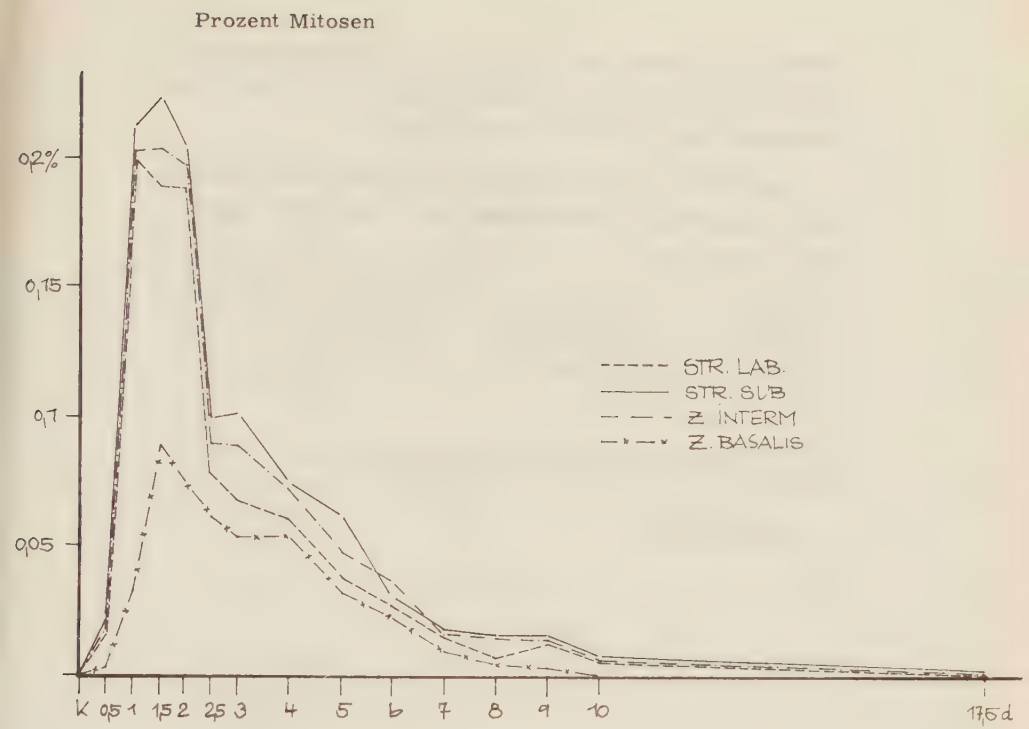

Fig. 5 : Mitose-Index der unterbundenen Niere mit zonaler Differenzierung als Funktion der Zeit nach der Operation

ischaemierten Niere (Tabelle 6, siehe Anhang) als Funktion der postoperativen Zeit zeigt folgendes :

Die Zonen I-III, die während der gesamten postoperativen Zeit nur eine geringe Differenz in der prozentualen Markierung aufweisen, steigen zunächst mäßig (bis zum 0, 5. Tag) dann sehr steil bis zum 1. Tag an (Kontrollwerte in der Ordinate). Zwischen dem 1. und 2. Tag bilden sie einen Gipfel (Scheitelpunkt des Stratum subcorticale ist der 1, 5. Tag = 2, 23 %). Nachfolgend

zeigt sich zwischen dem 2. und 2,5. Tag ein deutlicher, anschließend ein mäßiger Abfall. Am 17,5. Tag werden in etwa die Mitose-Werte der Kontrollen erreicht.

Demgegenüber steigt die Zona basalis bis zum 1,5. Tag langsamer an und fällt allmählich ab. Sie hat deutlich geringere Mitose-Index-Werte als die Zonen I-III. Stets führt das Stratum subcorticale vor der Zona intermedia, dem Stratum labyrinthicum und der Zona basalis. ^{3}H-Index und Mitose-Index zeigen also qualitativ einen sehr ähnlichen Verlauf.

2.2. Mitose-Index der nicht unterbundenen Niere

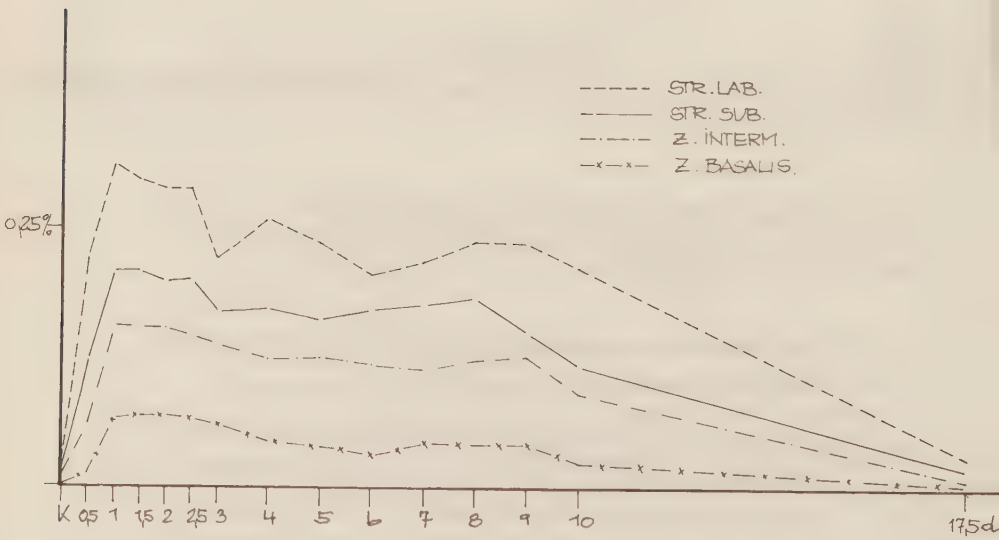

Fig. 6 : Mitose-Index der nicht unterbundenen Niere mit zonaler Differenzierung in Abhängigkeit zur postoperativen Zeit (temporäre, 1-stündige Ischaemie der Gegenniere).

Aus der Figur 6 wird ersichtlich, daß während der gesamten Zeit stets die Reihenfolge Stratum labyrinthicum vor Stratum subcorticale, Zona intermedia und Zona basalis gewahrt ist. Dabei liegen die Kurven des Stratum subcorticale und der Zona intermedia dichter beieinander.

Stratum labyrinthicum, Stratum subcorticale und Zona intermedia zeigen bis zum 1. Tag (Stratum labyrinthicum = 0,313 %) einen kräftigen Anstieg, bilden bis zum 10. Tag ein breites Plateau und fallen dann bis zum 17,5. Tag ab.

Dagegen liegt der höchste Wert des Kurvenverlaufes der am geringsten beteiligten Zona basalis am 1,5. und 2. Tag (0,68 %) und hinkt damit um 12 bis 24 Stunden hinterher.

Am 17,5. Tag entsprechen die Mitose-Indices der nicht unterbundenen Niere ungefähr denen der Kontrollen. Auch in der nicht unterbundenen Niere gleichen sich also ^{3}H-Index und Mitose-Index-Ablauf qualitativ weitgehend.

2.3. Gegenüberstellung der mittleren Mitose-Indices der unterbundenen Niere, der nicht unterbundenen Niere und der Kontrollen.

Um einen direkten Vergleich der mittleren Mitose-Indices der unterbundenen Niere, der nicht unterbundenen und der Kontrolle ohne Berücksichtigung zonaler Unterschiede zu ermöglichen, wurden sie in Figur 7 zusammen dargestellt. Nähere Zahlenwerte sind der Tabelle 8 (siehe Anhang) zu entnehmen.

Vom Beginn bis zum 7. Tag post operationem führt die unterbundene Niere, die am 1,5. Tag (1,76 % = mittlerer Mitose-Index) den höchsten Kurvenwert erreicht.

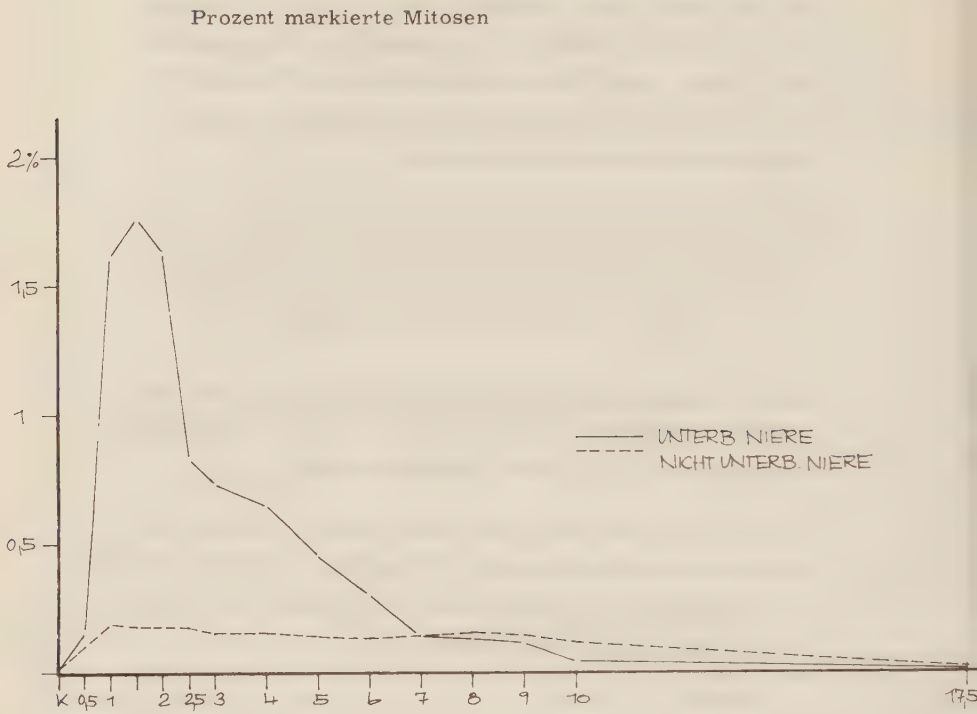

Fig. 7 : Mittlerer Mitose-Index von unterbundener, nicht unterbundener Niere (Kontrolle in Ordinate) als Funktion der Zeit nach unilateraler temporärer (1 h) Nierenischaemie.

Das nicht unterbundene Organ hingegen steigt bis zum 1. Tag an (mittlerer Mitose-Index = 0, 18 %) und verläuft plateauartig bis zum 10. Tag, wobei sie - ähnlich wie beim ^{3}H-Index - am 7. Tag (0, 14 %) den Kurvenverlauf des ischaemierten Organs schneidet, und von da an bis zum 17, 5. Tag prozentual höher liegt. An diesem 17, 5. Tag sind die mittleren Mitose-Indices von unterbundener, nicht unterbundener Niere und Kontrollen etwa gleich umfangreich (0, 015 %).

2.4. Steigerungsfaktor des mittleren Mitose-Index der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere.

Mit der Darstellung des Steigerungsfaktors schaffen wir eine vergleichende Beziehung zwischen dem momentanen Regenerationsumfang der unterbundenen und der nicht unterbundenen

Fig. 8 : Steigerungsfaktor der mittleren Mitose-Indices der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere als Funktion der postoperativen Zeit nach unilateraler temporärer (1 h) Nierenischaemie.

Niere einerseits und dem physiologischen Zellersatz (= 1, Seite 24) andererseits. Nähere Zahlenangaben in Tabelle 9 (siehe Anhang).

Wie aus Figur 8 zu ersehen ist, bringt der 1, 5. Tag eine 135-fache Steigerung des Mitose-Indexes der ischaemierten und eine 14-fache Steigerung der Gegenniere im Vergleich zum physiologischen Zellersatz von Kontrollen mit sich. Daraus folgt, daß durch einen Proliferationsreiz zu diesem Zeitpunkt die Steigerung des Mitose-Indexes der unterbundenen Niere 10 mal größer ist, als die der nicht unterbundenen Niere.

Am 7. Tag haben wir in beiden Kurven identische Werte (10, 9-fache Steigerung). Die Steigerung der unterbundenen Niere beträgt zum 17, 5. Tag etwa 2/3 der Kontrollen und ungefähr die Hälfte des Wertes der nicht unterbundenen Niere (1, 15-fache Steigerung).

2.5. Vergleich des ^{3}H-Indexes (Fig. 1, Tabl. 2) mit dem Mitose-Index (Fig. 5, Tab. 6) der unterbundenen Niere.

Ins Auge fällt beim Vergleich der Figuren 1 und 5, daß sich der Ablauf und die zonale Topik des ^{3}H-Indexes und des Mitose-Indexes nahezu entsprechen.
Das Verhältnis ^{3}H-Index zu Mitose-Index verhält sich im Durchschnitt wie 7 : 1 (Schwankungen zwischen 5-10 : 1).

2.6. Vergleich des ^{3}H-Indexes (Fig. 2, Tab. 3) mit dem Mitose-Index (Fig. 6, Tab. 7) der nicht unterbundenen Niere.

Bei der Gegenüberstellung der Figuren 2 und 6 ergibt sich eine

erstaunliche Ähnlichkeit im Ablauf und in der zonalen Topik des ^{3}H- und des Mitose-Indexes der nicht unterbundenen Niere. Einzige Ausnahme bildet die Zona basalis. Den Kulminationspunkt des Mitose-Indexes erreicht sie im Gegensatz zum ^{3}H-Index erst am 1,5. Tag und 2. Tag und braucht damit 12 Stunden länger, um ihren höchsten Kurvenwert zu erreichen.

Für das Verhältnis ^{3}H-Index zu Mitose-Index konnte im Durchschnitt 8 : 1 (Schwankungen zwischen 5-16 : 1) gefunden werden.

3. Silberkorndichte und Steigerungsfaktor der Kontrollniere, der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere.

Aus den Tabellen 10 und 12 (Anhang) ergibt sich eine Steigerung der mittleren Silberkorndichte vom 0, 5. bis 10. Tag für die unterbundene Niere um den Faktor 1, 9 gegenüber der nicht unterbundenen Niere mit 1, 6. Am 17, 5. Tag hingegen ist die unterbundene Niere um das 1, 6-fache in ihrer mittleren Silberkorndichte vermehrt, während sich die Gegenniere etwa so wie die Kontrollniere verhält.

Unter Berücksichtigung der zonalen Niereneinteilung (Tabelle 11 und 13 - Anhang -) ergab sich für die unterbundene Niere folgendes : Eine ungefähre Verdoppelung der Silberkorndichte des Stratum subcorticale, Zona intermedia und Stratum labyrinthicum bis zum 17, 5. postoperativen Tag (Faktor 2). Die Zona basalis hingegen hat bis zum 10. Tag den Faktor 1, 5 , am 17, 5. Tag etwa 1.

Anders verhält sich die nicht ischaemierte Niere. Im Stratum labyrinthicum verdoppelt sich die Silberkorndichte bis zum 10. Tag, in den übrigen Zonen veranderthalbfacht sie sich. Am 17, 5. Tag weisen alle Zonen ungefähr die Silberkorndichte der Kontrollen auf.

In der ligierten Niere wird stets die Reihenfolge Stratum subcorticale, Zona intermedia, Stratum labyrinthicum und Zona basalis gewahrt. Bei dem kontralateralen Organ ergibt sich eine Führung des Stratum labyrinthicum, vor dem Stratum subcorticale, der Zona intermedia und basalis. In der Zone mit der jeweils höchsten Beteiligung an der Regeneration ist auch die stärkste Steigerung der Silberkorndichte nachweisbar.

4. Proliferationsumfang und Proliferationstopik

4.1. Proliferationsumfang und Proliferationstopik des physiologischen Zellersatzes der Niere mit zonaler Differenzierung (vgl. Neumann-Redlin 1969).

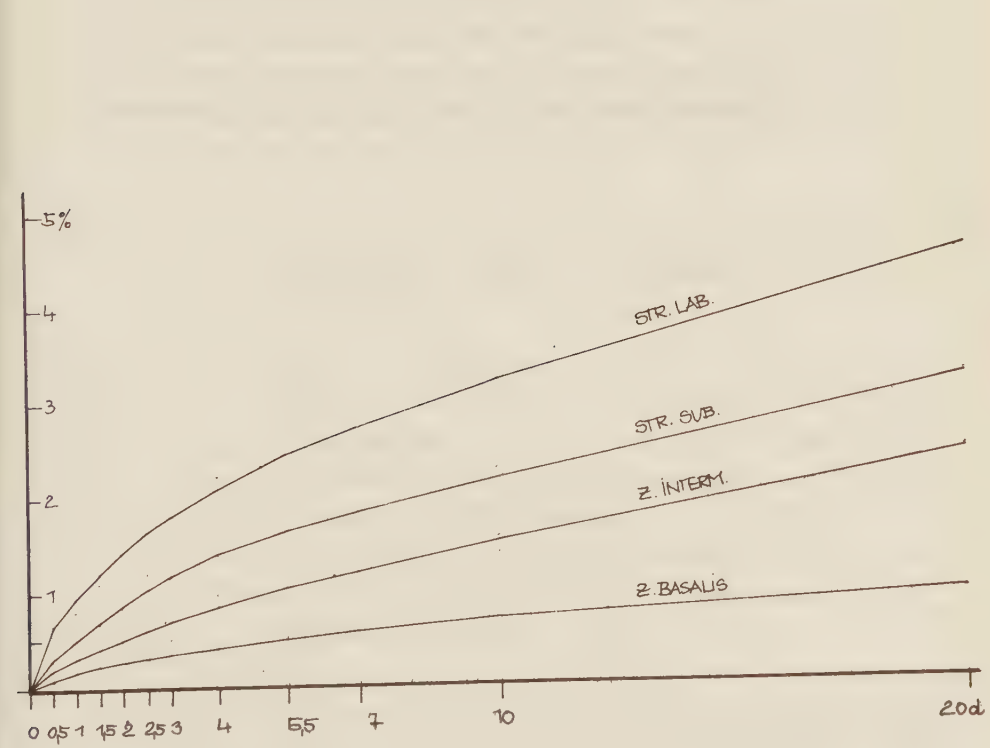

Fig. 9 : Prozent markierte Tubulusepithelien der Niere mit zonaler Differenzierung von Kontrollen als Funktion der ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit von 0, 5 - 20 Tagen.

Figur 9 demonstriert den Umfang der prozentualen Markierung als Funktion der Dauerinfusionszeit differenziert für die 4 Zonen der Niere von Kontrollen (physiologischer Zellersatz).

Die Kurven zeigen einen bei ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionsexperimenten typischen Verlauf: Initial steigen sie angenähert linear innerhalb gewisser biologischer Schwankungen an. Ab 2. 5 Tagen, noch deutlicher ab 5. 5 Tagen nehmen die Kurven bis zu 20 Tagen nicht mehr im anfänglichen Umfang zu. Die mittlere prozentuale Markierung (ohne zonale Differenzierung) nach 20-tägiger Dauerinfusionszeit beträgt etwa 2, 8 %.

Fig. 10 : Zonale prozentuale Markierung von Tubulusepithelien der Kontrollnieren von 0, 5 - 20 Tagen ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit im Säulendiagramm (in der Reihenfolge von links nach rechts für Zone I-IV).

Aufschlußreich sind auch die Ergebnisse der Figur 9 hinsichtlich der Topik des physiologischen Zellersatzes. Stets führt das Stratum labyrinthicum vor dem Stratum subcorticale, der Zona intermedia und der Zona basalis. Stratum subcorticale und Zona intermedia liegen dabei dichter beieinander als die übrigen Nierenzonen.
Diese zonalen Unterschiede verdeutlichen sich besonders anschaulich in Figur 10. Hier ist die prozentuale Markierung pro Nierenzone im Säulendiagramm für die einzelnen Kontrollen wiedergegeben. Die der graphischen Darstellung zugrundeliegenden Zahlenwerte finden sich in Tabelle 14 (siehe Anhang).

4.2. Proliferationsumfang und Proliferationstopik der unterbundenen Niere mit zonaler Differenzierung.

Wie der Figur 11 zu entnehmen, ist der Prozentsatz markierter Kerne der unterbundenen Niere unmittelbar nach Setzen des Proliferationsreizes bis zum 0,5. Tag in allen Zonen noch außerordentlich gering (Stratum subcorticale 0,11 %). Ab dem 0,5. Tag kommt es dann aber generell zu einem sehr schnellen Ansteigen, wobei der Umfang in der Zona basalis am geringsten ist. Dieses Verhalten zeigen die 4 Zonen etwa bis zum 5. Tag (Stratum subcorticale 91,7 %).
Allmählich wird der Anstieg geringer, d.h. die Kurvenverläufe werden bis zum 17,5. Tag hin immer flacher und nähern sich dabei. Die am 17,5. Tag registrierten Werte belaufen sich im führenden Stratum subcorticale auf 94,8 %, in der Zona intermedia auf 84,5 %, im Stratum labyrinthicum auf 71,7 % und schließlich in der Zona basalis auf 60,3 %.

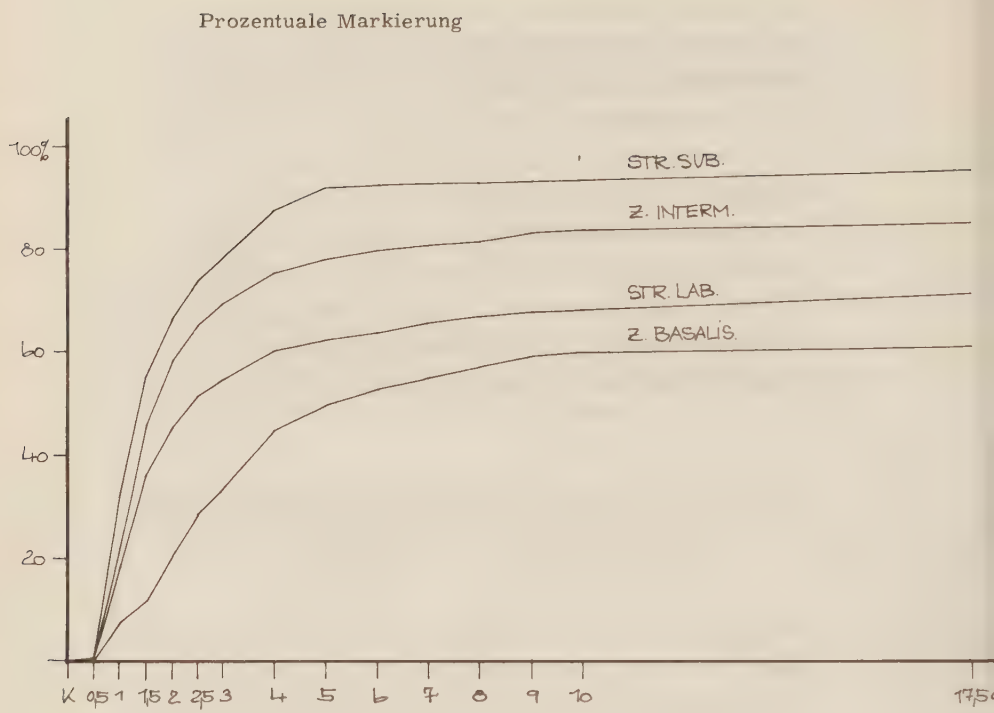

Fig. 11 : Prozentuale Markierung der Tubulusepithelien in der temporär (1 h) unterbundenen Niere mit zonaler Differenzierung als Funktion der ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit von 0, 5 - 17, 5 Tagen.

Auffallend ist die kennzeichnende Proliferationstopik, die durch das Säulendiagramm (Fig. 12, Tab. 15, siehe Anhang) nocht deutlicher hervorgehoben werden soll: es führt zu allen Versuchszeitpunkten des Stratum subcorticale vor der Zona

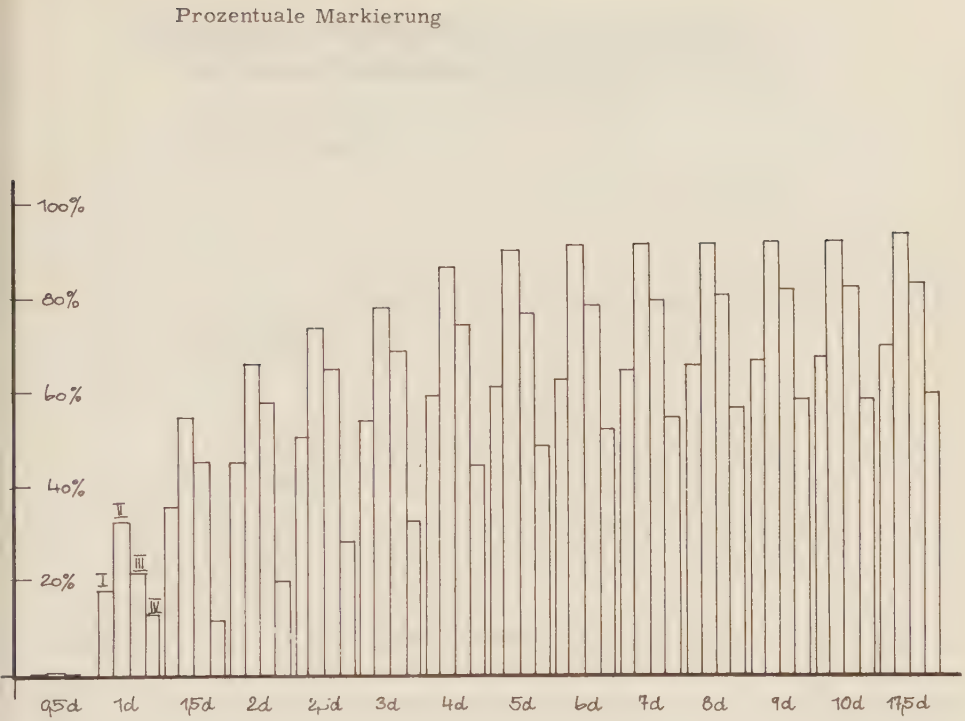

Fig. 12 : Zonale prozentuale Markierung in Tubulusepithelien der temporär (1 h) unterbundenen Niere von 0, 5 - 20 Tagen ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit im Säulendiagramm (in der Reihenfolge von links nach rechts für Zone I-IV).

intermedia, dann folgt das Stratum labyrinthicum und die Zona basalis (Abb. 1-3). Das Stratum subcorticale und die Zona intermedia liegen während der gesamten Versuchszeit dicht beieinander. Demgegenüber steigen die Werte in der Zona basalis bei längerer Versuchsdauer stärker an, sodaß die Distanz zu den übrigen 3 intensiver markierten Zonen kleiner wird.

4.3. Proliferationsumfang und Proliferationstopik der nicht unterbundenen Niere mit zonaler Differenzierung.

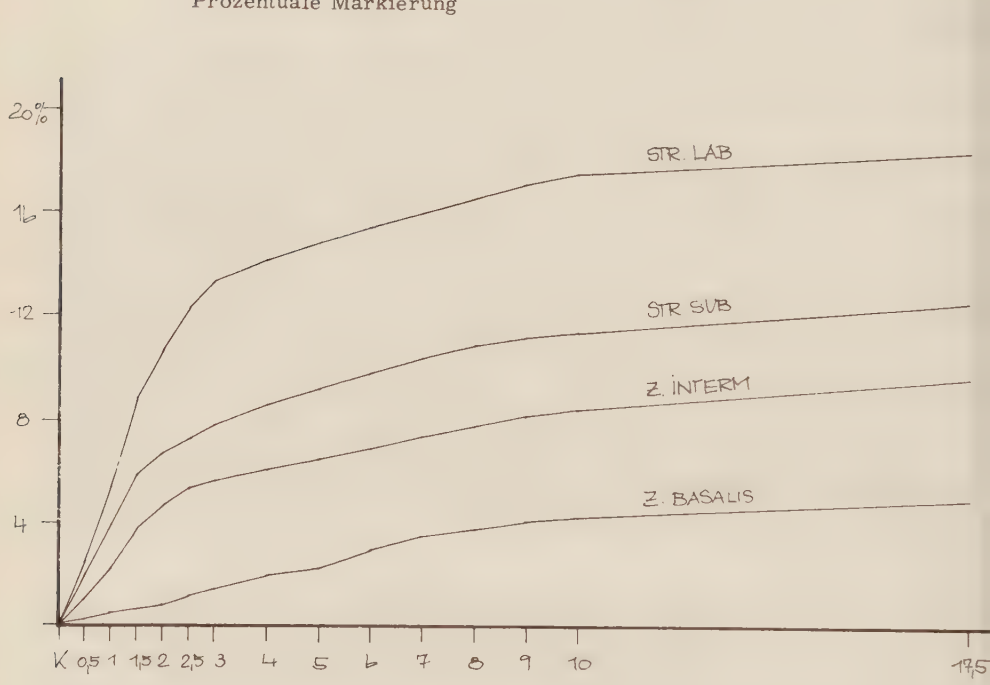

Fig. 13 : Prozentuale Markierung der Tubulusepithelien in der nicht unterbundenen Niere mit zonaler Differenzierung als Funktion der ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit von 0, 5 - 17, 5 Tagen.

Figur 13 zeigt das Verhalten der einzelnen Nierenzonen der nicht ligierten Niere in Abhängigkeit zur ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit. Nach einem steilen Ansteigen aller Zonen tritt ein markanter

Knick im Stratum labyrinthicum am 3. Tag (13,3 %), im Stratum subcorticale (6,55 %) und Zona intermedia (4,6 %) jedoch bereits am 2. Tag auf, in der Zona basalis aber erst am 8. Tag (3,7 %).

Die Prozentzahl geschwärzter Kerne am 17,5. Tag beläuft sich im Stratum labyrinthicum auf 18,4 %, dann folgen Stratum subcorticale (Abb. 4), Zona intermedia und Zona basalis mit 12,5 % 9,6 % und 4,8 %.

Die Proliferationstopik, besonders veranschaulicht in Fig. 14, beweist die stete Führung des Stratum labyrinthicum vor dem Stratum subcorticale, der Zona intermedia und der Zona basalis heraus. Dabei liegen Stratum subcorticale und Zona intermedia näher beieinander.

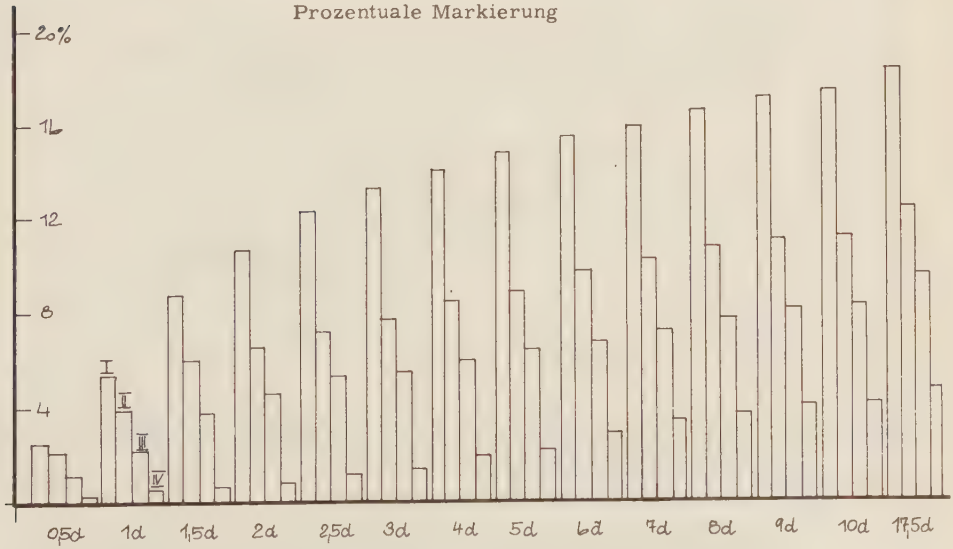

Fig. 14 : Zonale prozentuale Markierung von Tubulusepithelien der nicht ligierten Niere von 0,5 - 17,5 Tagen ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit im Säulendiagramm (in der Reihenfolge von links nach rechts für Zone I - IV).

4.3. Vergleich des mittleren Proliferationsumfanges der Regeneration in der unterbundenen und nicht unterbundenen Niere mit dem physiologischen Zellersatz der Kontrollen.

(Fig. 15 ; Tab. 14, 15, 16 - siehe Anhang).

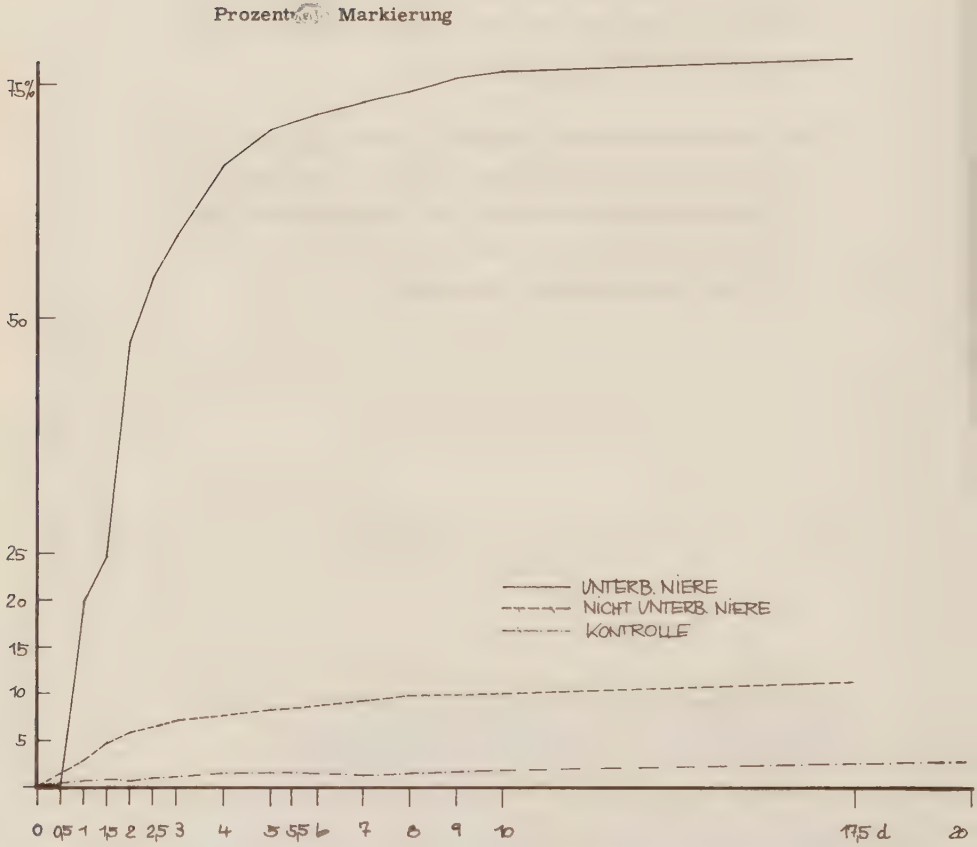

Fig. 15 : Prozentuale Markierung von Tubulusepithelien der temporär (1 h) unterbundenen, der nicht unterbundenen Niere und dem Kontrollorgan als Summenkurve aller Nephronabschnitte als Funktion der ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit von 0, 5 - 17, 5 Tagen.

Bis zum 0, 5. Tag post operationem führt die nicht unterbundene Niere um den Faktor 2. Ab dem 0, 5. Tag jedoch setzt eine umfangreiche Kernmarkierung in der ligierten Niere ein. Am 4. Tag sind es bereits 66, 9 % markierte Kerne. Bis zum 17, 5. Tag steigt die prozentuale tubuläre Markierung nur noch um 1/6 auf 77, 5 % an. Daraus ergibt sich für die unterbundene Niere, daß sie ihre stärkste proliferative Tätigkeit vom 0, 5. bis zum 4. Tag entwickelt.

Einen deutlich geringeren Proliferationsumfang sehen wir in Figur 15 bei der nicht unterbundenen Niere. Hier finden wir am 4. Tag 7, 6 %, die bis zum 17, 5. Tag auf 11, 3 % veranderthalbfacht werden kann.
Die Kurven in den beiden Nieren der Versuchstiere liegen weit über der von Kontrollen.

4.4. Steigerungsfaktor des mittleren Proliferationsumfanges der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere.

In Analogie zum Steigerungsfaktor der ^{3}H-Indices und der Mitose-Indices nach singulärer Injektion von ^{3}H-Thymidin stellten wir ähnliche Beziehungen auch für den Prozentsatz markierter Kerne als Funktion der Zeit nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion bezogen auf die Kontrollwerte (= 1) auf, die in Tabelle 17 (siehe Anhang) und in Figur 16 dargestellt sind.

Am 0, 5. Tag post operationem liegt die nicht unterbundene Niere um das 3-fache vor dem der unterbundenen Niere, sowie um das 5-fache vor dem physiologischen Zellersatz. Bereits am 1. Tag wandelt sich das Bild entscheidend. Die ischaemierte Niere markiert sich am 1. Tag gegenüber dem

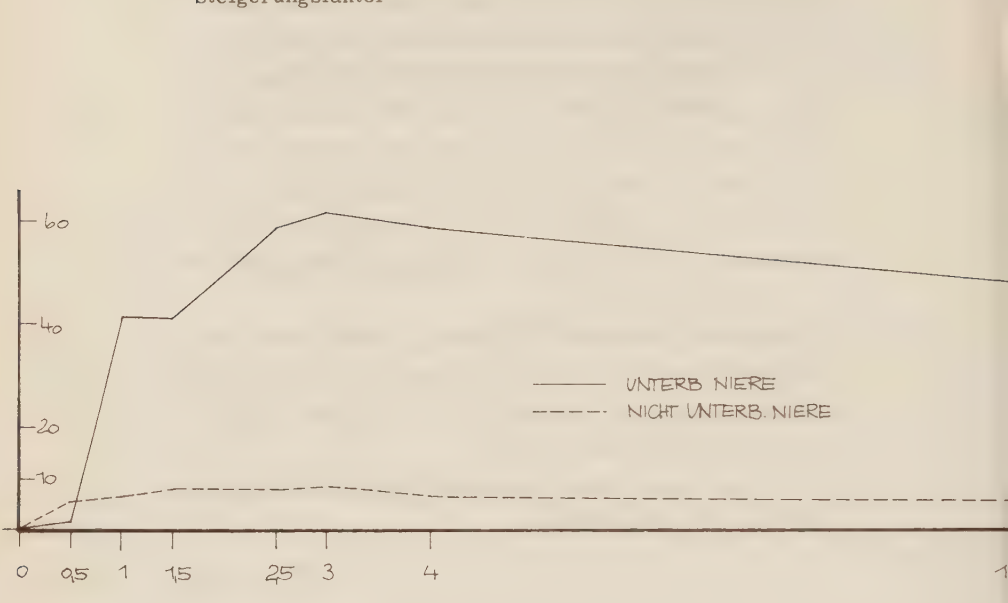

Fig. 16 : Steigerungsfaktor des mittleren tubulären Proliferationsumfanges der ligierten und der nicht ligierten Niere nach temporärer (1 h) Ischaemie als Funktion der ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusions- und postoperativen Zeit bezogen auf Kontrollwerte (= 1) von 0, 5 - 17, 5 Tagen.

physiologischen Zellersatz 40-fach, und in Relation zur Gegenniere 5-fach mehr . Zwischen dem 2, 5. und 4. Tag steigert die unterbundene Niere die Regeneration gegenüber dem Zellersatz von Kontrollen um das 60-, und in Bezug auf die unterbundene Niere um das 7-fache. Am 10. Tag liegt die vorübergehend unterbundene Niere um den Faktor 47, gegenüber dem physiolgischen Zellersatz und der kompensatorischen Regeneration in dem nicht unterbundenen Organ um den Faktor 8 höher.

5. Prozent markierter Kerne von Glomerula und Bowman'schen Kapselepithelien

5.1. Prozent markierter Kerne von Glomerula und Bowman'schen Kapselepithelien der unterbundenen Niere.

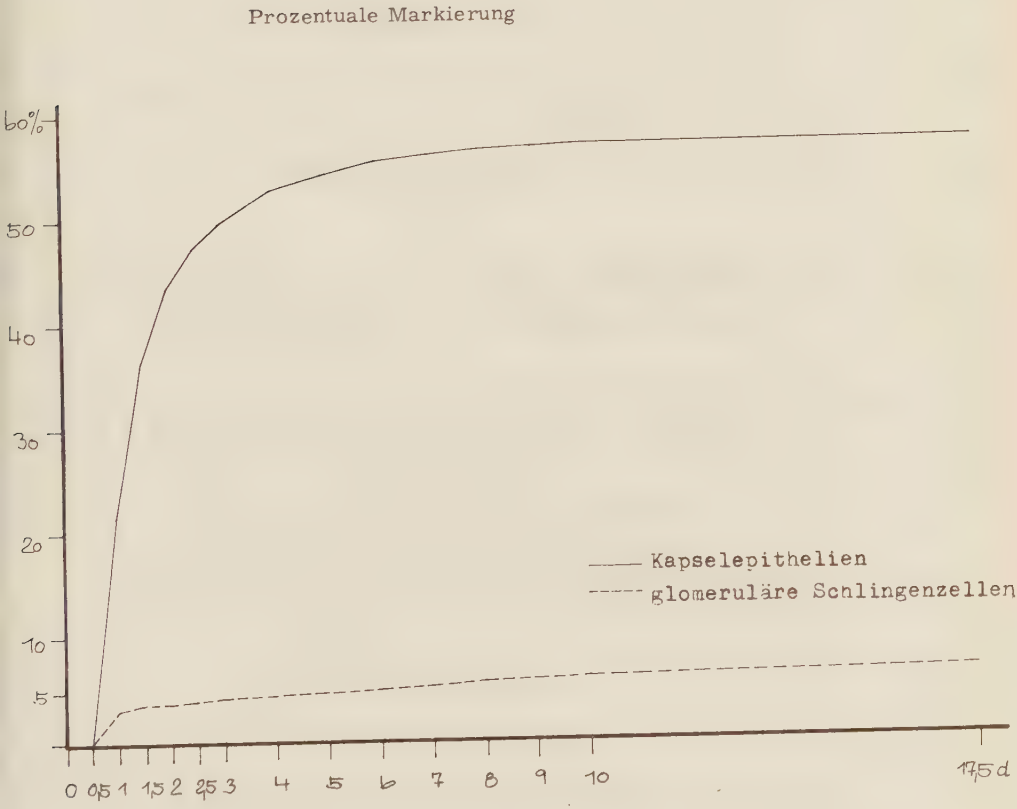

Fig. 17 : Prozentuale Markierung der glomerulären Schlingenzellen und Bowman'schen Kapselepithelien der temporär (1 h) unterbundenen Niere als Funktion der ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusions- und der postoperativen Zeit von 0,5 - 17,5 Tagen.

Figur 17 zeigt bis zur 12. Std nach Setzung des Proliferationsreizes sowohl bei den Glomerula (Schlingenzellen) als auch bei den Bowman' schen Kapselepithelien keine Markierung von Zellkernen. Am 1. postoperativen Tag jedoch setzt bei den Glomerula (3 %) und bei den Kapselepithelien (21, 5 %) eine Markierung ein. Die Epithelien der Bowman' schen Kapseln weisen einen wesentlich steiler ansteigenden Kurvenverlauf des Prozentsatzes markierter Kerne (am 17, 5. Tag 57, 5 %) als die glomerulären Schlingenzellen auf. Der Prozentsatz markierter Kapselepithelien beträgt am 17, 5. Tag das 9-fache der glomerulären Markierung (6, 2 %). In Tabelle 18 (siehe Anhang) sind die zugrundegelegten Werte enthalten.

5. 2. Prozent markierter Kerne von Glomerula und Bowman' schen Kapselepithelien der nicht unterbundenen Niere.

Von Anfang an weist Figur 18, im Gegensatz zur Figur 17 - eine Markierung der Zellen auf. Nach einem verhältnismäßig steilen Anstieg bis zur 12. Stunde (Glomerula 1, 9 %), Bowman' sche Kapselepithelien 17, 2 %) erreichen die Glomerula am 17, 5. Tag 8, 5 % und die Bowman' schen Kapselepithelien das Doppelte, nämlich 17, 2 % (Einzelheiten siehe Tabelle 18, Anhang).

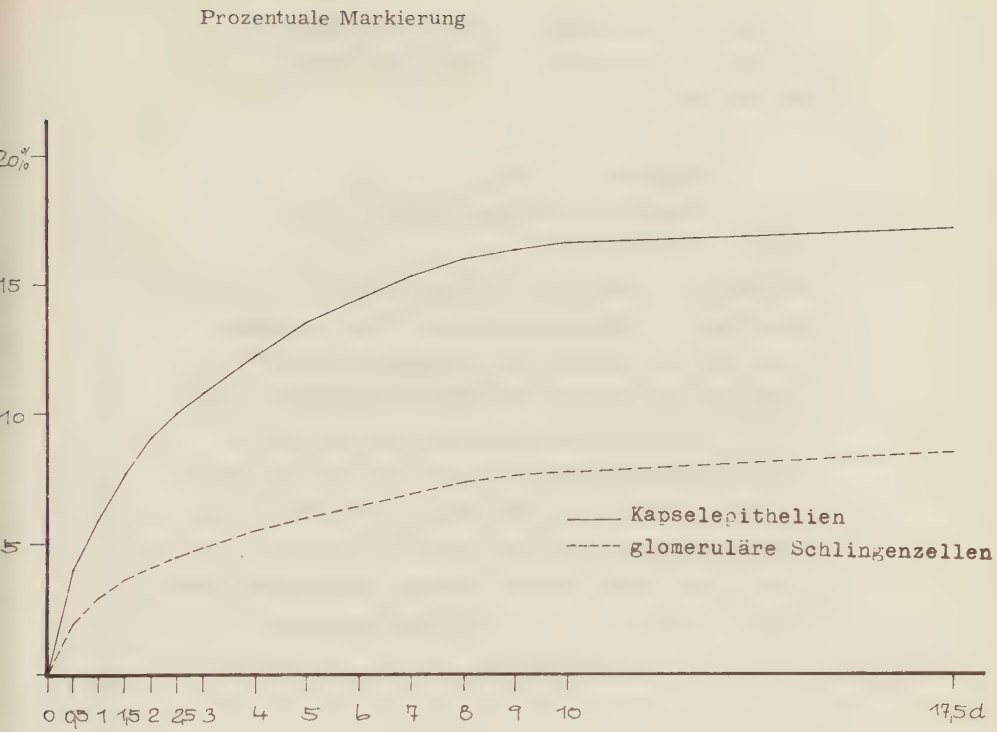

Fig. 18 : Prozentuale Markierung der glomerulären Schlingenzellen und Bowman' schen Kapselepithelien der nicht unterbundenen Niere und temporärer Ischaemie (1 h) der Gegenniere als Funktion der ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit von 0, 5 - 17, 5 Tagen.

5. 3. Vergleich der Proliferation in glomerulären Schlingenzellen und Bowman' schen Kapselepithelien von Kontrollen mit der in der unterbundenen und nicht unterbundenen Niere.

Die Kontrollen waren am 10. ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionstag folgendermaßen markiert (NEUMANN - REDLIN 1969) :

Glomerula 3, 8 %
Bowman' sche Kapselepithelien 3, 93 %

Zu diesem Zeitpunkt liegen, wie aus Tabelle 18 ersichtlich und in Figur 19 graphisch dargestellt, die glomerulären Schlingenzellen der nicht unterbundenen Niere (7, 8 %) im Markierungsumfang vor denen der unterbundenen Niere (5, 8 %) und haben eine Steigerung um den Faktor 2 gegenüber den Kontrollen (3, 8 %). Ganz anders verhalten sich demgegenüber die an der Regeneration deutlich beteiligten Bowman' schen Epithelien. Ihr Umfang beträgt am 10. Tag 57, 2 %, also 3 mal mehr als die nicht unterbundene Niere (16, 7 %) und 15 mal soviel wie bei den Kontrollen (3, 93).

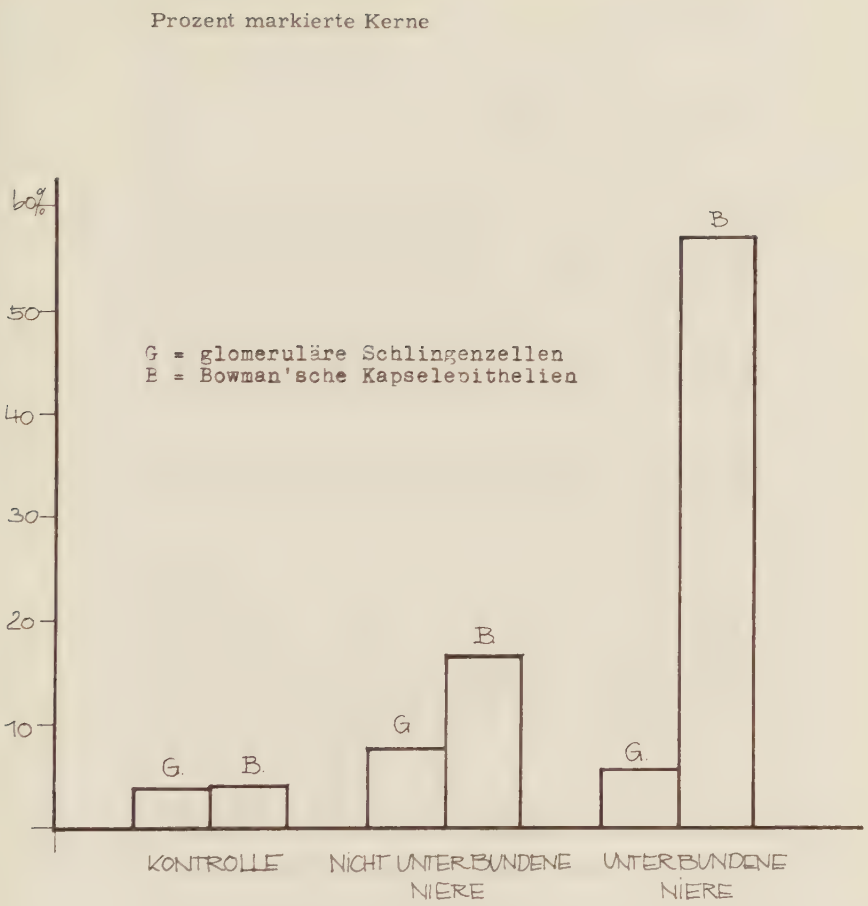

Fig. 19 : Prozentuale Markierung der glomerulären Schlingenzellen und Bowman' schen Kapselepithelien von Kontrollen, der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere nach temporärer (1 h) unilateraler Ischaemie bei einer ^{3}H-Thymidin-Dauermarkierung von 10 Tagen.

DISKUSSION

1. Proliferationsablauf

Konfrontiert man den Proliferationsablauf des Tubulusepithels in der reparativ regenerierenden, temporär ischaemierten Niere mit dem der kompensatorisch regenerierenden, nicht unterbundenen Gegenniere und vergleicht diese Ergebnisse mit dem physiologischen Zellersatz von Kontrollen, so ergeben sich folgende Aspekte :

Die reparativ regenerierende Niere zeigt einen deutlich höheren Umfang und einen wesentlich kürzeren Ablauf der Proliferation.

Bekanntlich induziert die temporäre Nierenischaemie das Auftreten multipler Nekrosen am tubulären Epithel (vgl. SHEEHAN und DAVIS 1959, 1960; KABOTH 1965; CAIN und FAZEKAS 1963; ROTTER und ZIMMERMANN 1963; Lit. bei HEINE 1968). Offensichtlich sind also diese Nekrosen der Stimulus für die Proliferationshöhe und den Proliferationsablauf bei der reparativen Regeneration, denn bei der kompensatorisch regenerierenden, nicht unterbundenen Niere - worauf wir noch eingehen - liegen demgegenüber ganz andere Verhältnisse vor. Darüberhinaus schaffen die umfangreichen Nekrosen eine wesentliche Grundvoraussetzung für die renale Regeneration, nämlich den für eine gesteigerte Proliferation in der an sich verhältnismäßig starren Nierenarchitektonik (ALTMANN 1966) notwendigen Raum. Dies bedingt also zeitweilig den Wegfall der für die Niere charakteristischen, strukturell bedingten, Bremsung der Proliferation (ALTMANN 1966).

Der Ablauf der reparativen Regeneration beginnt schon 12 Stunden nach der Nierenstielabklemmung, steigt dann steil an, hält sich vom 1. bis 2. Tage auf einem Plateau, und fällt nachfolgend zunächst wiederum steil (bis zum 2, 5. Tag) anschließend langsamer (bis zum 7. und 10. Tag) ab. 17, 5 Tage nach der Operation liegen die Werte wieder im Kontrollniveau. Die auf dem Gipfelpunkt registrierten ^{3}H-Index-Werte erreichen dabei im Stratum subcorticale, der Zona intermedia und dem Stratum labyrinthicum Werte um 15 %. Diese liegen somit etwa halb so hoch, wie die nach 2/3-Teilhepatektomie im kompensatorisch regenerierenden Leberparenchym gleich alter Ratten (Lit. bei STÖCKER 1966).

Offensichtlich stellen also sowohl umfangreiche Nekrosen im Tubulusepithel der Niere als auch der momentan starke Zellausfall nach Teilhepatektomie in der kompensatorisch regenerierenden Leber starke, dabei aber verhältnismäßig kurz anhaltende Proliferationsstimuli dar. Daß die Regeneration in der kompensatorisch regenerierenden Leber noch kurzfristiger als in der reparativ regenerierenden Niere abläuft, mag darauf zurückzuführen sein, daß in der Leber eine architektonisch bedingte Bremsung der Zellneubildung so gut wie gänzlich ausfällt. Vergleicht man demgegenüber Höhe und zeitlichen Ablauf im Tubulusepithel der reparativ regenerierenden, temporär ischaemierten Niere mit dem im Epithel der ebenfalls reparativ regenerierenden Leber nach CCl_4 (LEEVY, HOLLISTER, SCHMID, MAC DONALD und DAVIDSON 1959 ; LEEVY 1963, vgl. STÖCKER und BOECKER 1970) so ergeben sich ganz überraschende Übereinstimmungen.

Auch der Mitose-Index in der reparativ regenerierenden, temporär ligierten Niere zeigt einen sehr ähnlichen wellenförmigen Verlauf. Daß die zu postulierenden zeitlichen Verschiebungen

zwischen den Maxima des ^{3}H- und Mitose-Indexes in unseren Versuchen nicht zu erkennen sind, geht darauf zurück, daß unser Zeitraster mit 12-stündigen Intervallen zu grob ist, um derartige Effekte registrieren zu können. Bildet man aber den Quotienten ^{3}H-Index/Mitose-Index, so ergibt sich auf den Maxima pro Zone ein Wert um 7. Das beinhaltet, daß die S-Phase 7mal länger als die Mitose dauert (SCHULTZE und OEHLERT 1960).

Später - nach Durchlaufung der Maxima - liegen die Werte der Quotienten ^{3}H-Index/Mitose-Index vielfach etwas höher (8 - 10). Trotzdem bewegen sich die Werte damit aber immer noch innerhalb der Variationsbreite, wie sie in zahlreichen Organen von Nagern gemessen worden ist (SCHULTZE und OEHLERT 1960), und sich auf 5-13 beläuft. Zum anderen können statistische Faktoren ins Spiel treten, da die Mitosezahl nach dem Passieren des Maximums rasch sehr klein wird.

Verschafft man sich einen Eindruck über die Höhe der Proliferationsaktivität in der reparativ regenerierenden Niere, so sind ^{3}H-Thymidin-Aktivitätsmessungen im unterbundenen Organ von Stöcker (1966, 1968) aufschlußreich. Denn hierbei wurde mit Hilfe der Flüssigkeits-Scintillations-Spektrometrie herausgefunden, daß auf dem Höhepunkt der Regeneration maximal 3 - 3,5 % der gesamten injizierten ^{3}H-Thymidin-Aktivität in die ischaemierte Niere eingehen. Diese Werte nähern sich also weitgehend denen von HINRICHS, PETERSEN und BASERGA (1966), die mit der gleichen Methodik im gesamten Magen-Darm-Trakt der Maus um 5 % der applizierten Radioaktivität gefunden haben. Somit stellt die reparativ regenerierende Niere auf dem Höhepunkt der Proliferation ein außerordentlich aktives Regenerationsblastem dar, das etwa mit permanent

rasch proliferierenden Systemen wie den Epithelien des Magen-Darm-Traktes verglichen werden kann (STÖCKER 1966, 1968).

Demgegenüber zeigt die kompensatorische Nierenregeneration in der nicht unterbundenen Niere zwar einen schnelleren Anstieg, jedoch einen etwa 10fach geringeren Umfang und eine längere Proliferationsdauer (über den 10. bis zum 17,5. Tag post operationem).

Es ergibt sich im Gegensatz zur reparativen Nierenregeneration im ischaemierten Organ kein cirkumskripter wellenförmiger Verlauf, sondern nur ein steiler Anstieg (bis zum 1. Tag) und ein breitschultriges Plateau (bis zum 10. Tag post operationem). Auf zonale Differenzen in der Regeneration wird später (S. 56) noch eingegangen. Am 17,5. Tag aber liegen die mittleren ^{3}H-Index-Werte sowohl in der kompensatorisch regenerierenden, nicht unterbundenen Niere als auch in der reparativ regenerierenden unterbundenen Niere in etwa gleicher Höhe und treten somit größenordnungsmäßig wieder angenähert in den Bereich der Kontrollen ein.

Für den Mitose-Index bei der kompensatorischen Nierenregeneration im nicht unterbundenen Organ gelten im Hinblick auf den Ablauf grundsätzlich ähnliche Verhältnisse wie in der reparativ regenerierenden, temporär ischaemierten Niere. Der Quotient ^{3}H-Index/Mitose-Index beträgt durchschnittlich 8. Allerdings treten bei einzelnen Tieren größere Schwankungen auf (5-16). Diese sind aber gerade in der nicht unterbundenen Niere mit einem etwa 8-fach niedrigeren Mitose-Index wohl überwiegend auf die extrem geringe Zahl von Mitosen zurückzuführen und somit statistischer Natur.

Aufschlußreich ist schließlich noch, daß sich die vorgefundene, im Großen und Ganzen etwa 10-fach geminderte Regenerationskapazität in der kompensatorisch regenerierenden nicht unterbundenen Niere, was den ^{3}H- und den Mitose-Index anbelangt, in etwa mit den ^{3}H-Aktivitätsmessungen im Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometer (STÖCKER 1966, 1968) deckt. Auch hier wurden im nicht ligierten Organ etwas weniger als 10 % von den Werten in der ischaemierten Niere registriert.

Vergleicht man nunmehr die kompensatorische tubuläre Nierenregeneration nach kontralateraler temporärer Ischaemie mit der nach kontralateraler Nephrektomie, so zeichnet sich folgendes ab:

Ein direkter Vergleich des zeitlichen Ablaufes von HEINE, STÖCKER und HEINE (1969, 1970) ist mit unseren Ergebnissen insofern nicht zulässig, als diese Autoren zu fixierten Tageszeiten operiert haben und dabei Unterschiede im Proliferationsablauf in Abhängigkeit von der Operationszeit feststellten, während wir zu beliebigen Tages- und Nachtzeiten operierten und lediglich die Injektionen auf den Vormittag fixierten.

Konfrontiert man nun die effektiv gemessenen ^{3}H-Index-Werte, so liegen sie nach unilateraler Nephrektomie in dem am stärksten an der Regeneration partizipierenden Stratum labyrinthicum vielfach um den Faktor 2-3 höher (HEINE, STÖCKER und HEINE 1969, 1970) als nach kontralateraler temporärer Nierenischaemie. Demzufolge ist also der Proliferationsumfang bei der kompensatorischen Nierenregeneration nach einseitiger Nephrektomie höher als nach unilateraler Ischaemie der Gegenniere (vgl. S. 60).

Rhythmische Abläufe des ^{3}H-Indexes, wie sie HÜBNER (1967) nach kontralateraler Nephrektomie gefunden hat, zeichneten sich bei unseren Experimenten in der nicht unterbundenen Niere in erkennbarer Form nicht ab.

2. Proliferationsmodus

Wie uns unsere Untersuchungen der Silberkorndichten über markierten Kernen als relatives Maß für die DNS-Neubildung pro Zeiteinheit gezeigt haben, ist bei allen Versuchstieren in der unterbundenen, reparativ regenerierenden Niere ein höherer Wert als bei Kontrollen zu registrieren. Bis zum 10. postoperativen Tag liegt nahezu eine Verdoppelung vor und erst am 17,5. Tag sinkt der Wert auf den Faktor 1,6 ab. Nennenswerte zonale Differenzierungen ergaben sich nicht. Lediglich die Zona basalis zeigte etwas niedrigere Werte. Das bedingte, daß der Mittelwert der Silberkorndichten ohne zonale Differenzierung nicht exakt 2 beträgt, sondern sich auf 1,9 beläuft.

Diese Befunde beinhalten eine Halbierung der S-Phasen-Länge zumindest bis zum 10. Tage nach der Operation. Es ergibt sich also bei der reparativen Nierenregeneration eine Umschaltung auf den schnellen Proliferationsmodus mit Verdoppelung der DNS-Synthese-Rate und Halbierung der Phasen S, G2 und M. Derartige Befunde sind durch direkte Generationszeitmessungen unter identischen Versuchsbedingungen bereits von STÖCKER (1966, 1968) und HEINE (1968) erhoben worden.

Das Neue und Interessante unserer Untersuchungen ist die Tatsache, daß die DNS-Synthese-Rate noch bis zum 10. postopera-

tiven Tag verdoppelt bleibt und auch noch am 17, 5. Tag erhöht ist, zu einem Zeitpunkt also, wo der ^{3}H-Index bereits sehr niedrige Werte aufweist. Daraus ist zu folgern, daß der schnelle Proliferationsmodus im Tubulusepithel der reparativ regenerierenden Niere länger anhält, als es dem verhältnismäßig cirkumskripten wellenförmigen Proliferationsablauf entspricht.

Auch in der kompensatorisch regenerierenden nicht unterbundenen Niere wird eine Erhöhung der Silberkorndichten bis zum 10. Tag nach der Operation registriert. Allerdings wird dabei der Mittelwert ohne zonale Differenzierung nicht genau verdoppelt, sondern es ergibt sich der Faktor 1, 6. Dieser kommt jedoch dadurch zustande, daß niedrigere Werte - wie auch im unterbundenen Organ - in der am wenigsten an der Regeneration beteiligten Zona basalis auftreten. In den übrigen Zonen indessen (Stratum labyrinthicum, Stratum subcorticale und Zona intermedia) geht oft eine exakte oder annähernde Verdoppelung der Silberkorndichten ein. Hier wird also die S-Phase effektiv halbiert, wie in dem reparativ regenerierenden unterbundenen Organ. Auch in der Zona basalis tritt eine Verkürzung der S-Phase ein. In einzelnen Zellen auch dieser Zone ist dabei eine Verdoppelung der Silberkorndichte feststellbar, in anderen nicht, wohl aber eine Erhöhung gegenüber den Silberkorndichten von Kontrollen. Daraus ist abzuleiten, daß in der Zona basalis, die am geringsten an der kompensatorischen Nierenregeneration beteiligt ist, nur in einigen Zellen die S-Phase exakt halbiert wird, wohingegen in anderen Zellen nur eine geringe Verkürzung der langen S-Phasen-Dauer vorliegt.

Grundsätzlich wird also auch in der kompensatorisch regene-

rierenden, nicht unterbundenen Niere eine Umschaltung auf den schnellen Proliferationsmodus erzielt, wie direkte Generationszeitmessungen von STÖCKER (1966, 1968) und HEINE (1968) bereits gezeigt haben. In unseren Versuchen ist dabei erkennbar, daß die Umschaltung am 17,5. Tag abgeschlossen ist. Von hier an liegt also wieder der langsame Proliferationsmodus des Tubulusepithels wie bei den Kontrollen vor.

Die Tatsache, daß auch in der nicht unterbundenen, kompensatorisch regenerierenden Niere nach kontralateraler Ischaemie eine Umschaltung auf den schnellen Proliferationsmodus zeitweilig eintritt, ist aus folgendem Grunde sehr interessant.

Wie Untersuchungen von HEINE, STÖCKER und HEINE H-D (1970), HEINE H-D (1970), sowie noch laufende Untersuchungen von STÖCKER, HEINE und GIESEKE ergeben haben, wird in der gleichfalls kompensatorisch regenerierenden Niere nach kontralateraler Nephrektomie keine Umschaltung auf den schnellen Proliferationsmodus beobachtet.

Dabei können diese Unterschiede in den beiden Fällen der kompensatorischen Nierenregeneration nicht von der Höhe des Proliferationsumfanges abhängen. Denn wie wir gesehen haben (S. 53) ist sogar der ^{3}H-Index nach kontralateraler Nephrektomie eindeutig höher als nach kontralateraler Nierenischaemie. Dies veranlaßt einen anzunehmen, daß nach temporärer Nierenischaemie von den tubulären Nekrosen der unterbundenen Niere humural übertragbare Faktoren - vielleicht sogenannte Nekrohormone (CAIN und FAZEKAS 1963, ALTMANN 1966) - ausgesandt werden, die in der

kompensatorisch regenerierenden Gegenniere trotz eines geringeren Proliferationsumfanges als nach kontralateraler Nephrektomie eine Umschaltung auf den schnellen Proliferationsmodus zur Folge haben. Verständlicherweise können solche Faktoren nach unilateraler Nephrektomie nicht ins Spiel treten.

3. Proliferationstopik und Proliferationsumfang

Vorausgegangene autoradiographische Untersuchungen nach singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion und im besonderen nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion haben gezeigt, daß sich im Hinblick auf die Topik der zonalen Nierenproliferation bei kompensatorischer und reparativer Regeneration deutliche Unterschiede sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht abzeichnen (STÖCKER, 1966, 1968; HEINE 1968; STÖCKER, NEUMANN-REDLIN, HEINE 1968; NEUMANN-REDLIN 1969). Und zwar liegen die Verhältnisse so, daß bei der kompensatorischen Regeneration nach unilateraler Nephrektomie und auch nach kontralateraler temporärer Nierenischaemie eine stufenförmige Abnahme der prozentualen Markierung vom Stratum labyrinthicum über das Stratum subcorticale zur Zona intermedia und Zona basalis beobachtet wird. Völlig identische Verhältnisse liegen beim physiologischen tubulären Zellersatz vor. Zwischen der kompensatorischen Regeneration und der physiologischen Zellerneuerung existieren somit keine qualitativen sondern lediglich quantitative Unterschiede (STÖCKER, NEUMANN-REDLIN, HEINE 1969; NEUMANN- REDLIN 1969).

Demgegenüber findet man bei der reparativen Nierenregene-

ration gänzlich andere Verhältnisse. Hier liegen die durch die Nierenischaemie am stärksten geschädigten Zonen, in denen sich auch die meisten Nekrosen und Mitosen finden (CAIN und FAZEKAS 1963; ROTTER und ZIMMERMANN 1963; HÜBNER 1964) nämlich das Stratum subcorticale und die Zona intermedia in Führung, dann folgt das Stratum labyrinthicum und schließlich die Zona basalis.

Während bei der kompensatorischen Nierenregeneration nach unilateraler Nephrektomie bereits Ergebnisse seriemäßiger ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionsexperimente vorliegen (STÖCKER, NEUMANN-REDLIN, HEINE 1968; NEUMANN-REDLIN 1969) verfügten wir bei der reparativen und der kompensatorischen Nierenregeneration nach temporärer unilateraler Nierenischaemie bislang nur über solche Tiere, die 96 Stunden nach der Operation den DNS-Vorläufer kontinuierlich angeboten bekamen (STÖCKER 1966, 1968; HEINE 1968).

Ziel unserer Untersuchungen ist es zu überprüfen, ob die geschilderten zonalen Differenzierungen bei der reparativen Nierenregeneration als Funktion der Zeit nach der Operation stets im selben Maße vorhanden sind. Darüberhinaus soll überprüft werden, ob sich mit Verlängerung der Dauerinfusionszeit eine Erhöhung der prozentualen zonalen Markierung erreichen läßt. Schließlich ist zu überprüfen, inwieweit sich quantitativ und qualitativ die kompensatorische Nierenregeneration in der Gegenniere nach unilateraler Nierenischaemie von der nach unilateraler Nephrektomie unterscheidet.

Die von uns erhobenen Befunde lassen deutlich erkennen, daß

in der reparativ regenerierenden Niere die zonalen Unterschiede in der prozentualen Markierung als Funktion der postoperativen Zeit erhalten bleiben. Vom Anfang (12 Stunden) bis zum Ende (17, 5 Tage) der Zeit nach der Operation liegen die meisten DNS-synthetisierenden Kerne in dem Stratum subcorticale und der Zona basalis. Allerdings ergibt sich bei längerer radioaktiver und somit postoperativer Zeit eine gewisse Annäherung der prozentualen Markierung. daß heißt, die Differenzen werden ein wenig geringer als das bei kürzeren Zeiten nach der Operation (bis zu 5 Tagen) der Fall ist.

Während man bei 96-stündiger postoperativer ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion in der unterbundenen Niere im Stratum subcorticale um 87, 4 % geschwärzte Kerne fand (STÖCKER 1966, 1968; HEINE 1968) zeichnet sich in unseren Versuchen mit Verlängerung der Infusionszeit auf 17, 5 Tage eine deutlich höhere Markierung in dieser Zone bis zu 94, 8 % ab. Eine 100-%ige Markierung wurde jedoch in keinem Fall gesehen. Darüberhinaus steigt die Kurve vom 10. zum 17, 5. Tag nur noch so gering an, daß man auch mit einer Verlängerung der Dauerinfusionszeit über 17, 5 Tage hinaus kaum mit einer Beteiligung aller Zellen des Stratum subcorticale an der reparativen Nierenregeneration rechnen kann, zumal auch der reparative Regenerationsprozeß zu diesem Zeitpunkt schon abgeschlossen ist, wie die lokalen ^{3}H-Index-Bestimmungen gezeigt haben (vgl. S. 48). Daraus ist zu folgern, daß bei eben ausgewachsenen Ratten eine gewisse "non-growth-fraction" im Sinne der Mendelsohn'schen Konzeption (MENDELSOHN 1960, 1962; MENDELSOHN, DOHAN und MOORE 1960; HEMPEL 1968), also eine Zellfraktion die sich nicht an der Regeneration beteiligt, selbst in der am stärksten

proliferierenden Nierenzone existent ist. Selbst noch zur Zeit im Fluß befindliche, noch unveröffentlichte, Untersuchungen unseres Arbeitskreises, in denen die Zeit der Nierenischaemie verlängert und die Operation auch an jüngeren Tieren vorgenommen wurde, weisen in die Richtung, daß sich eine 100 %-ige Markierung in der reparativ regenerierenden Niere nicht erzielen läßt.

Das Vorhandensein der "non-growth-fraction" im Stratum subcorticale mag auch ein Grund dafür sein, daß die Differenzen in der zonalen Markierung mit Verlängerung der postoperativen Dauerinfusionszeit geringer werden.

Was die kompensatorische Regeneration in der nicht unterbundenen Niere anbelangt, so lassen unsere Ergebnisse eine stufenförmige Abnahme in der prozentualen Markierung von der Zone I zur Zone IV zu allen postoperativen Versuchszeitpunkten erkennen. Gegenüber den einschlägigen bislang bekannten Resultaten einer 96-stündigen Dauerinfusion läßt sich bei einer Verlängerung der postoperativen Infusionszeit auf 17,5 Tage eine Zunahme der Prozent markierter Kerne registrieren. Während man 96 Stunden nach der Operation in dem am stärksten an der kompensatorischen Regeneration beteiligten Stratum labyrinthicum 14,1 % registriert (STÖCKER 1966, 1968; HEINE 1968) findet man nach 17,5 Tagen in dieser Zone 18,4 %. Auch bei der kompensatorischen Nierenregeneration ist bei längerer Infusionszeit (10 und 17,5 Tage) ein geringerer Unterschied in der Stufenhöhe als bei kurzen postoperativen Zeiten (bis zu 5 Tagen) zu beobachten. Sehr ähnliche Befunde wurden auch von STÖCKER, NEUMANN-REDLIN, HEINE (1968) und NEUMANN-REDLIN (1969) bei der kompen-

satorischen Nierenregeneration nach kontralateraler Nephrektomie und ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion gesehen. Darüberhinaus kann man nach singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion und kontralateraler Nephrektomie, wobei also die momentan an der DNS-Synthese beteiligten Kerne registriert werden, sehen, daß bei längerer postoperativer Zeit nach unilateraler Nephrektomie die Regeneration in der Zona intermedia und basalis stärker ins Spiel tritt (HEINE, STÖCKER und HEINE 1970). Auch diese Befunde decken sich gut mit den Ergebnissen unserer Dauerinfusionsexperimente und lassen sich dahingehend interpretieren, daß die am stärksten an der kompensatorischen Nierenregeneration teilhabenden Nierenzonen Stratum labyrinthicum und Stratum subcorticale auch zeitlich eher proliferieren als die weniger intensiv beteiligte Zone intermedia und Zona basalis. Hier setzt die Regeneration erst später ein.

Vergleichen wir nunmehr quantitativ den Proliferationsumfang in der reparativ und kompensatorisch regenerierenden Niere nach temporärer unilateraler Nierenischaemie mit dem der kompensatorischen Regeneration nach einseitiger Nephrektomie und dem physiologischen Zellersatz der Kontrollen. Wegen der geschilderten zonalen Unterschiede bei der reparativen Nierenregeneration einerseits sowie der kompensatorischen Regeneration und dem physiologischen Zellersatz andererseits ist es nicht angebracht, die einzelnen Nierenzonen quantitativ zu konfrontieren. Wir sind aus diesem Grunde so verfahren, daß wir jeweils die mittlere prozentuale Markierung aller Nierenzonen berechnet haben, sodaß man also die Proliferation en bloc ohne zonale Differenzierung gegenüberstellt.

Bei dieser Methode haben wir jeweils eine 10-tägige Dauerinfusion als Ausgangsbasis gewählt. Dabei zeigt die reparativ re-

generierende Niere um den Faktor 47 mehr DNS-synthetisierende Kerne im Tubulusepithel als die Kontrollen. Demgegenüber findet man in der kompensatorisch regenerierenden Niere nach einseitiger temporärer Ischaemie nur 6mal mehr Kerne, die an der DNS-Synthese gegenüber Kontrollen teilnehmen.

Der Steigerungsfaktor DNS-neubildender Kerne von der kompensatorisch regenerierenden zur reparativ regenerierenden Niere nach Gefäßunterbindung beläuft sich auf 7, 5.

Stellt man schließlich die kompensatorische Regeneration der Gegenniere nach Ischaemie der nach unilateraler Nephrektomie (STÖCKER, NEUMANN-REDLIN und HEINE 1968; NEUMANN-REDLIN 1969) gegenüber, so ergibt sich, daß die Proliferation nach operativer einseitiger Nierenentfernung etwa 2mal größer ist, als in dem nicht unterbundenen Organ. Dieser letzte Befund deckt sich auch recht gut mit der Gegenüberstellung der lokalen ^{3}H-Indices nach Nierenischaemie und unilateraler Nephrektomie (HEINE, STÖCKER, HEINE H-D 1970), wobei auch in der Restniere nach einseitiger Nierenentfernung um den Faktor 2-3 mehr DNS-synthetisierende Kerne gefunden wurden (vgl. S. 53).

Abschließend sei zur kompensatorischen Nierenregeneration nach gegenseitiger temporärer Ischaemie auf Grund unserer ^{3}H-Index-und ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionswerte bemerkt, daß mit Ende unserer Versuchszeit, also mit rund 20 Tagen der Regenerationsprozeß abgeschlossen ist. Die kompensatorische Regeneration nach kontralateraler Ischaemie gleicht also - was die Dauer des zeitlichen Ablaufes anbelangt - weitgehend der kompensatorischen Regeneration nach unilateraler Nephrektomie

(HÜBNER 1967; STÖCKER, NEUMANN-REDLIN und HEINE 1968; NEUMANN-REDLIN 1969).

4. Proliferationsumfang der glomerulären Schlingenzellen und der Bowman'schen Kapselepithelien.

Die ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionsexperimente lassen deutlich erkennen, daß weder bei der reparativen noch bei der kompensatorischen Nierenregeneration nach temporärer Gefäßunterbindung ein nennenswerter Einfluß auf die Proliferation in den glomerulären Zellen ausgeübt wird. Man findet bei 10-tägiger Dauerinfusion in der unterbundenen Niere gegenüber dem physiologischen Zellersatz bei Kontrollen eine Steigerung um den Faktor 2 und in dem nicht unterbundenen Organ eine solche um 1,6 (Abb. 5,6).

Daß die Nierenischaemie keine morphologisch faßbaren gröberen Schäden am Glomerulum setzt, ist bereits durch lichtmikroskopische Untersuchungen (MOBERG 1936, CAIN und FAZEKAS 1963) ebenso bekannt, wie auch der geringe autoradiographische Effekt auf die glomeruläre Zellproliferation nach singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion (HÜBNER 1967) und nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion (STÖCKER 1966, 1968; HEINE 1968). Dieser Befund erklärt sich wohl dadurch, daß die glomerulären Schlingenzellen durch die vorübergehende Gefäßunterbindung nicht nennenswert beeinflußt und geschädigt werden.

Im Hinblick auf die glomeruläre Zellproliferation bei kompensatorischer Regeneration ist interessant, daß sowohl

nach Ischaemie der Gegenniere als auch nach kontralateraler Nephrektomie (NEUMANN-REDLIN 1969) nahezu identischer Werte mit der ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionsmethode registriert werden. Das deckt sich ganz gut mit den lichtmikroskopischen Beobachtungen an den glomerulären Schlingenzellen in beiden Fällen der kompensatorischen Regeneration, wobei auf eine leichte Hypertrophie der Glomerula und eine Erweiterung der Konvolute und ihrer Lichtungen hingewiesen worden ist (MOBERG 1936; STAEMMLER 1956; CAIN und FAZEKAS 1963).

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den Bowman'schen Kapselepithelien. Hier kommt es bei der reparativen Nierenregeneration nach temporärer Ischaemie zu einer sehr hohen prozentualen Markierung - 57,2 % bei 10-tägiger Dauerinfusion - wobei gegenüber den Kontrollen eine 15-fache Steigerung eingeht (Abb. 5).

Auch bei der kompensatorischen Nierenregeneration, sowohl nach kontralateraler Nephrektomie (NEUMANN-REDLIN 1969) als auch nach temporärer Ischaemie kann man bei einer ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion von 10 Tagen eine 3-5-fache Steigerung der Zellproliferation in den Bowman'schen Kapselepithelien gegenüber dem physiologischen Zellersatz von Kontrollen finden. Eigentümlich und nicht ohne weiteres erklärbar ist dabei der Befund, daß der Steigerungsfaktor in der nicht unterbundenen Niere nach gegenseitiger Gefäßligatur größer ist (Faktor 5) als nach kontralateraler Nephrektomie (Faktor 3) -es sei denn, man nimmt das Einwirken humural übertragener Wirkstoffe ("Nekrohormone" vgl. S. 56) an, die in der Gegenniere nach Nierenischaemie einen stärker proliferationssteigernden Einfluß auf die Bowman'schen Kapselepithelien nehmen.

Konfrontiert man schließlich die Proliferationsprozesse - sei es bei reparativer oder kompensatorischer Regeneration - von glomerulären Schlingenzellen mit denen von Bowman' schen Kapselepithelien, so zeigt sich deutlich bei den Kapselepithelien ein ähnliches Verhalten wie bei den Tubulusepithelien. (Abb. 5, 6). Diese Ergebnisse lassen sich unschwer über die enge entwicklungsgeschichtliche Verwandtschaft beider Epithelienarten erklären.

Abb. 2 : Ungefärbtes Autoradiogramm, 60 d Exposition, Unterbundene Niere , 4 d ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion.
Einstellung auf Stratum labyrinthicum (obere Bildbegrenzung = Nierenkapsel) und Stratum subcorticalis. Deutliche zonale Differenz: Weitaus schwächere Markierung des Stratum labyrinthicum, intensive Markierung des Stratum subcorticale (vgl. Fig. 12). Vergr. 95fach.

Abb. 3 : Ungefärbtes Autoradiogramm, 60 d Exposition, unterbundene Niere, 4 d ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion. Einstellung auf Zona intermedia und Zona basalis. Deutliche zonale Differenz: Intensive Markierung der Zona intermedia, weitaus schwächere Markierung der scharf abgegrenzten Zona basalis (vgl. Fig. 12). Vergr. 95fach.

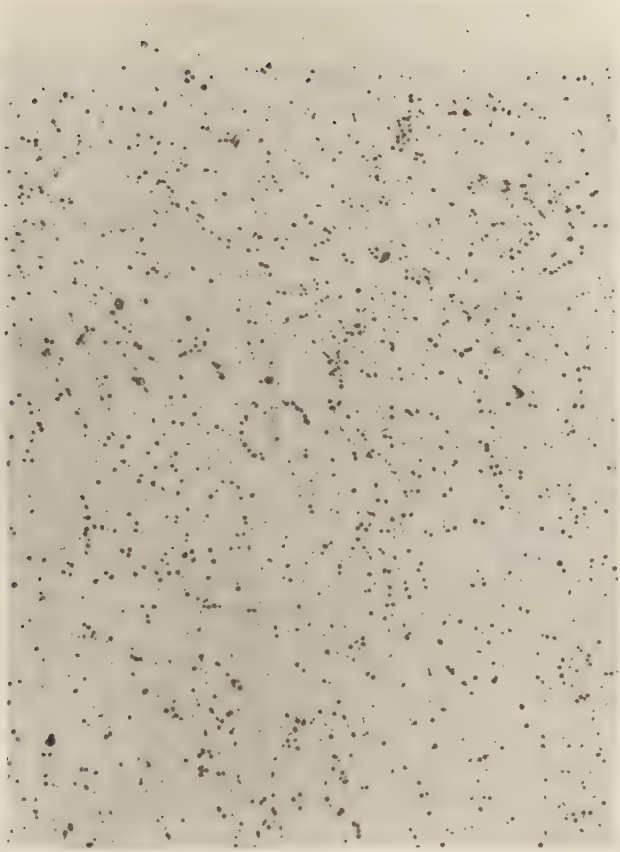

Abb. 4 : Ungefärbtes Autoradiogramm, 80 d Exposition, nicht unterbundene Niere, 9 d ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion.
Einstellung auf Stratum labyrinthicum und subcorticale (obere Bildbegrenzung = Nierenkapsel).
Im Fotogramm keine eindeutige zonale Differenzierung erkennbar (vgl. Fig. 14), jedoch erheblich geringere Markierung gegenüber der unterbundenen Niere (vgl. Abb. 2 und 3), selbst bei doppelt so langer Dauerinfusionszeit.
Vergr. 95fach.

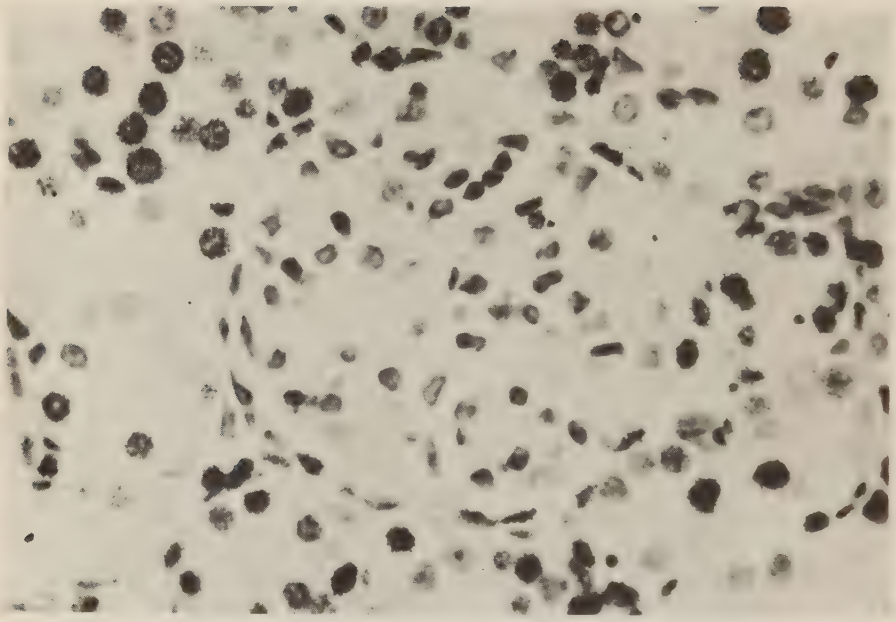

Abb. 5 : Gefärbtes Autoradiogramm, 80 d Expositionszeit, unterbundene Niere, 10 d ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion.
Hohe prozentuale Markierung der BOWMAN' schen Kapselepithelien (vgl. Abb. 6), schwache Markierung der glomerulären Schlingenzellen.
Vergr. 600fach

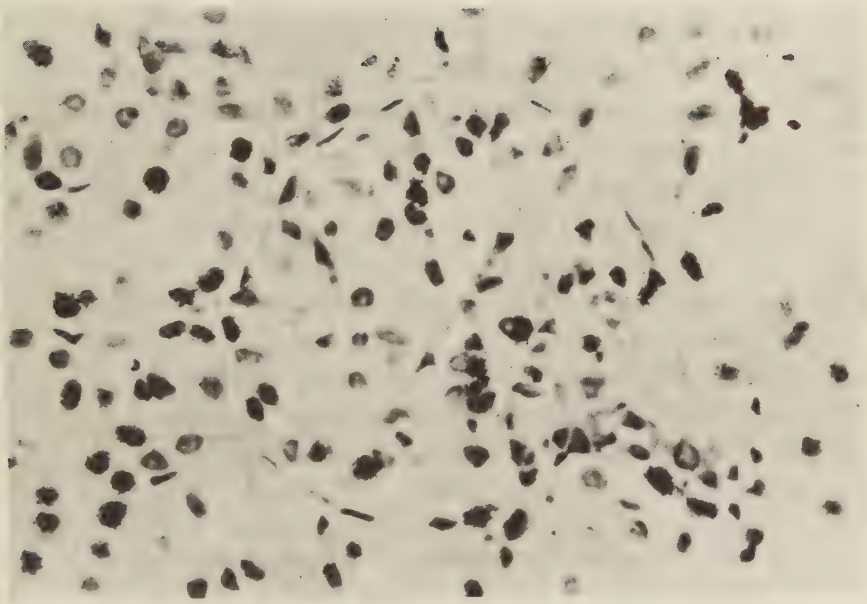

Abb. 6 : Gefärbtes Autoradiogramm, 60 d Expositionszeit, nicht unterbundene Niere, 9 d ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion.
Geringe prozentuale Markierung der BOWMAN'schen Kapselepithelien, ebenfalls geringe Markierung der glomerulären Schlingenzellen (vgl. Abb. 5).
Vergr. 600fach.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einstündiger unilateraler Nierenischaemie an eben ausgewachsenen Sprague-Dawley-Ratten wurden sowohl mit singulärer ^{3}H-Thymidin-Injektion als auch mit ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion der Proliferationsablauf, der Proliferationsumfang und die Proliferationstopik bestimmt. Die einmaligen ^{3}H-Thymidin-Injektionen wurden zu unterschiedlichen Zeiten nach der Operation vorgenommen. Die radioaktive Versuchszeit betrug stets 1 Stunde. Die ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion begann unmittelbar nach Abschluß der Operation, sodaß die postoperative Überlebenszeit der Dauerinfusionslänge entspricht.

Die Niere unterteilten wir in Annäherung an Mc FARLANE (1941) in das Stratum labyrinthicum (I), das Stratum subcorticale (II), die Zona intermedia (III) und die Zona basalis (IV).

Dabei ergaben unsere autoradiographischen Untersuchungen folgende Resultate :

A. Einmalige ^{3}H-Thymidin-Injektion

1. Die unterbundene, reparativ regenerierende Niere zeigt einen deutlich gipfelförmigen, zeitlich cirkumskripten Proliferationsablauf im Tubulusepithel, der bereits nach 2 1/2 Tagen im wesentlichen abgeschlossen und am 10. Tag so gut wie völlig abgeklungen ist.

2. Der tubuläre Apparat der nicht unterbundenen, kompensatorisch regenerierenden Niere reagiert demgegenüber

auf den Proliferationsreiz wesentlich länger, etwa bis zum 10. Tag, und nicht gipfelförmig, sondern plateauartig. Dann erst ergibt sich ein Abfall bis zum 17,5. Tag.

3. Die relative DNS-Synthese-Rate (= Neubildung / Zeiteinheit) gemessen an der mittleren Silberkorndichte zeigt bis zum 10. Tag post operationem sowohl in der unterbundenen als auch in der nicht unterbundenen Niere eine angenäherte Verdoppelung, woraus auf eine Halbierung der S-Phasen-Länge im Tubulusepithel geschlossen werden darf. Diese Befunde stimmen mit direkten Generationszeitmessungen überein und hängen mit einer Umschaltung von dem in den Tubuli der ausgewachsenen Ratte üblichen langsamen auf den schnellen Proliferationsmodus nach Setzen eines Regenerationsreizes zusammen.

   Am 17,5. Tag liegt die Silberkorndichte der unterbundenen, reparativ regenerierenden Niere in den Zonen I-III noch etwa um das Doppelte höher, während sie in der Zone IV abfällt. Die Werte in der kompensatorisch regenerierenden, nicht unterbundenen Niere bewegen sich bereits zu diesem Zeitpunkt im Kontrollniveau.

4. Durch die Umschaltung vom langsamen Proliferationsmodus auf die schnelle Form läßt sich die Proliferationskinetik des physiologischen Zellersatzes der Kontrollen deutlich sowohl von der reparativen als auch der kompensatorischen Regeneration der Versuchstiere abgrenzen.

B. ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion

5. In der reparativ regenerierenden Niere findet sich nach einer ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion von 17,5 Tagen keine 100 %-ige tubuläre Markierung auch nicht in der am stärksten regenerierenden Zone, in diesem Falle dem Stratum subcorticale (94,8 %). Hieraus kann unter den gegebenen Bedingungen auf eine verhältnismäßig kleine "non-growth-fraction" geschlossen werden.

6. Das bei der kompensatorischen Nierenregeneration führende Stratum labyrinthicum zeigt demgegenüber maximal nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion von 17,5 Tagen nur 18,4 % markierte Tubulusepithelien.

7. Bei der unterbundenen Niere entspricht topographisch die Beteiligung der tubulären Zellen an der Regeneration dem lokalen Auftreten von Nekrosen und Mitosen.

8. Die reparative Regeneration zeigt stets die Reihenfolge: Stratum subcorticale, vor Zona intermedia, Stratum labyrinthicum und Zona basalis.

9. Die nicht unterbundene Niere und damit die kompensatorische Nierenregeneration weist indessen eine ganz andere Verteilung auf: Es ergibt sich eine stufenförmige Abnahme des zonalen Proliferationsumfanges vom Stratum labyrinthicum, über Stratum subcorticale zur Zona intermedia und Zona basalis.

10. Somit bestehen zwischen dem physiologischen Zellersatz des Tubulusepithels und der kompensatorischen Regeneration - sei es nach kontralateraler Nephrektomie oder kontralateraler Nierenischaemie - nur

quantitative und keine qualitativen Unterschiede.

11. Die gesamte tubuläre Proliferation (ohne zonale Differenzierung) ist bei der reparativen Regeneration in der unterbundenen Niere etwa 8mal höher als in dem kompensatorisch regenerierenden, nicht unterbundenen Organ.

12. Die Glomerula zeigen am 10. postoperativen Tag (= Dauerinfusionslänge) hinsichtlich der Regeneration sowohl nach Nephrektomie in der Gegenniere (5, 94 %) als auch nach Nierenischaemie in der unterbundenen (5, 8 %) und in der nicht unterbundenen Niere (7, 7 %) keine wesentlichen Unterschiede. Der Proliferationsumfang liegt nur ein wenig über dem physiologischen Zellersatz (3, 8 %).

13. Demgegenüber lassen sich an den Bowman' schen Kapselepithelien deutliche Unterschiede zwischen der reparativen nach temporärer Ischaemie und der kompensatorischen Nierenregeneration sowohl nach kontralateraler Nierenischaemie als auch nach kontralateraler Nephrektomie finden.

    Am 10. Tag zeigt die unterbundene Niere 57, 5 % markierte Bowman' sche Kapselepithelien, die nicht unterbundene Niere 16, 7 % und die Restniere nach Nephrektomie 10. 18 %.

    Der Proliferationsumfang der Regeneration liegt in all diesen Fällen erheblich über dem des physiologischen Zellersatzes (3, 93 %).
    Zwischen der proliferativen Reaktion von Tubulusepithelien und Bowman' schen Kapselepithelien ergeben sich somit ähnliche Verhaltensweisen.

Herrn Professor Dr. med. E. Stöcker danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die wertvolle Anleitung zur Bearbeitung dieses Themas in seinem autoradiographischen Labor und für die ausführliche Durchsicht der vorliegenden Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H.-W. Altmann danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. med. W.-D. Heine danke ich für seinen stets gern gewährten Rat.

Tab. 2 (a)

^{3}H-Index der Tubulusepithelien in der temporär (1 h) unterbundenen Niere zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten.

Tage	str. lab.	str. sub.	z. interm.	z. basalis
0,5 1. Tier	1,23	1,83	1,42	0,18
0,5 2. Tier	1,18	1,34	1,29	0,32
0,5 mittel	1,2	1,6	1,3	0,25
1 1. Tier	14,3	15,3	14,4	2,57
1 2. Tier	14,8	16,0	15,4	2,08
1 mittel	14,55	15,65	14,9	2,3
1,4 1. Tier	14,5	15,4	14,6	6,45
1,5 2. Tier	13,8	15,7	14,9	5,1
1,5 mittel	14,15	15,55	14,75	5,8
2 1. Tier	12,7	14,5	13,3	5,1
2 2. Tier	13,4	15,5	14,6	5,3
2 mittel	13,05	15,0	13,95	5,2
2,5 1. Tier	6,4	7,4	6,5	4,14
2,5 2. Tier	6,7	8,0	7,2	5,6
2,5 mittel	6,55	7,7	6,85	4,87
3 1. Tier	4,14	6,5	5,8	3,94
3 2. Tier	5,9	8,3	7,05	4,47
3 mittel	5,02	7,4	6,43	4,2
4 1. Tier	4,45	5,8	5,4	4,26
4 2. Tier	4,22	5,65	5,2	3,76
4 mittel	4,34	5,73	5,3	4,01
5 1. Tier	3,31	4,8	3,86	2,59
5 2. Tier	2,15	3,91	3,02	1,88
5 mittel	2,73	4,36	3,44	2,24
6 1. Tier	2,22	3,04	2,75	2,09
6 2. Tier	1,54	2,16	1,92	1,17
6 mittel	1,88	2,60	2,34	1,63

Tab. 2 (b)

^{3}H-Index von Tubulusepithelien der unterbundenen Niere zu verschiedenen Zeitpunkten nach temporärer (1 h) kontralateraler Ischaemie.

Tage	str. lab.	str. sub.	z. interm.	z. basalis
7 1. Tier	0,98	1,36	1,18	0,88
7 2. Tier	1,22	1,39	1,26	0,95
7 mittel	1,1	1,38	1,22	0,92
8 1. Tier	0,96	1,18	1,09	0,27
8 2. Tier	0,92	1,13	1,02	0,25
8 mittel	0,94	1,16	1,06	0,26
9 1. Tier	0,89	1,1	0,99	0,25
9 2. Tier	0,88	1,11	0,99	0,25
9 mittel	0,89	1,1	0,99	0,25
10 1. Tier	0,32	0,33	0,32	0,02
10 2. Tier	0,44	0,59	0,49	0,04
10 mittel	0,38	0,46	0,4	0,03
17,5 1. Tier	0,05	0,14	0,07	0,03
17,5 2. Tier	0,05	0,14	0,07	0,03
17,5 mittel	0,05	0,14	0,07	0,03
Kontrollen				
1. Tier	0,18	0,15	0,08	0,02
2. Tier	0,22	0,1	0,1	0,02
mittel	0,2	0,12	0,09	0,02

Tab. 3 (a)

^{3}H-Index von Tubulusepithelien in der nicht unterbundenen Niere zu verschiedenen Zeitpunkten nach temporärer, (1h) kontralateraler Niereninschaemie.

Tage	str. lab.	str. sub.	z. interm.	z. basalis
0,5 1. Tier	1,32	0,9	0,46	0,15
0,5 2. Tier	1,33	0,86	0,49	0,1
0,5 mittel	1,32	0,88	0,47	0,12
1 1. Tier	2,2	1,47	1,19	0,53
1 2. Tier	2,24	1,51	1,12	0,56
1 mittel	2,22	1,49	1,15	0,54
1,5 1. Tier	2,15	1,42	1,11	0,51
1,5 2. Tier	2,17	1,45	1,17	0,55
1,5 mittel	2,16	1,43	1,14	0,53
2 1. Tier	2,09	1,4	1,04	0,5
2 2. Tier	2,15	1,43	1,11	0,53
2 mittel	2,12	1,41	1,07	0,51
2,5 1. Tier	2,05	1,4	1,02	0,48
2,5 2. Tier	2,09	1,42	1,04	0,5
2,5 mittel	2,07	1,41	1,03	0,49
3 1. Tier	1,95	1,46	1,0	0,48
3 2. Tier	1,92	1,34	0,95	0,41
3 mittel	1,93	1,38	0,97	0,44
4 1. Tier	1,89	1,4	1,02	0,49
4 2. Tier	1,84	1,23	0,89	0,21
4 mittel	1,86	1,31	0,95	0,35
5 1. Tier	1,82	1,29	0,97	0,44
5 2. Tier	1,86	1,29	0,94	0,25
5 mittel	1,84	1,29	0,95	0,34
6 1. Tier	1,81	1,15	0,86	0,22
6 2. Tier	1,82	1,35	1,02	0,34
6 mittel	1,81	1,25	0,94	0,28

Tab. 3 (b)

^{3}H-Index von Tubulusepithelien der nicht unterbundenen Niere zu verschiedenen Zeitpunkten nach temporärer (1 h) kontralateraler Ischaemie.

Tage	str. lab.	str. sub.	z. interm.	z. basalis
7 1. Tier	1,72	1,2	1,03	0,42
7 2. Tier	1,76	1,28	0,94	0,25
7 mittel	1,74	1,24	0,98	0,33
8 1. Tier	1,79	1,17	0,91	0,36
8 2. Tier	1,68	1,31	0,95	0,28
8 mittel	1,73	1,24	0,93	0,32
9 1. Tier	1,65	1,2	0,86	0,29
9 2. Tier	1,8	1,23	0,97	0,35
9 mittel	1,72	1,21	0,91	0,33
10 1. Tier	1,58	1,06	0,7	0,17
10 2. Tier	1,56	0,99	0,66	0,23
10 mittel	1,57	1,02	0,68	0,2
17,5 1. Tier	0,34	0,11	0,08	0,05
17,5 2. Tier	0,2	0,11	0,07	0,04
17,5 mittel	0,27	0,11	0,07	0,04
Kontrollen				
1. Tier	0,18	0,15	0,08	0,02
2. Tier	0,22	0,1	0,1	0,02
mittel	0,2	0,12	0,9	0,02

Tab. 4

Mittlerer ^{3}H-Index der Tubulusepithelien in der temporär (1h) unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten. Kontrollwerte rechte Spalte.

Tage	unterb. N.	nicht unterb. N.	Kontrollniere
0,5	1,09	0,7	0,11
1	11,85	1,35	
1,5	12,65	1,31	
2	11,8	1,28	
2,5	6,49	1,25	
3	5,76	1,18	
4	4,84	1,12	
5	3,19	1,1	
6	2,11	1,07	
7	1,15	1,07	
8	0,85	1,05	
9	0,81	1,04	
10	0,32	0,87	
17,5	0,07	0,12	

Tab. 5

Steigerungsfaktor der mittleren ^{3}H-Indices in Tubulusepithelien der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere nach unilateraler temporärer (1 h) Nierenischaemie.

Tage	unterb. Niere	nicht unterb. Niere
0,5	9,9	6,36
1	107,73	12,27
1,5	115,0	12,0
2	107,28	11,64
2,5	59,0	11,36
3	52,36	10,73
4	44,0	10,19
5	29,0	10,0
6	19,2	9,73
7	10,45	9,72
8	7,73	9,54
9	7,36	9,45
10	3,0	8,0
17,5	0,64	1,1

Tab. 6 (a)

Mitose-Index der Tubulusepithelien der unterbundenen Niere zu verschiedenen Zeitpunkten nach temporärer (1 h) Ischaemie.

Tage	str. lab.	str. sub.	z. interm.	z. basalis
0,5 1. Tier	0,173	0,251	0,195	0,024
0,5 2. Tier	0,173	0,19	0,139	0,038
0,5 mittel	0,173	0,22	0,167	0,031
1 1. Tier	1,94	1,94	1,92	0,366
1 2. Tier	2,06	2,28	2,12	0,284
1 mittel	2,0	2,11	2,02	0,325
1,5 1. Tier	1,8	2,16	2,01	0,85
1,5 2. Tier	1,99	2,3	2,05	0,94
1,5 mittel	1,89	2,23	2,03	0,89
2 1. Tier	1,73	1,86	1,85	0,75
2 2. Tier	1,89	2,21	2,09	0,73
2 mittel	1,81	2,03	1,97	0,74
2,5 1. Tier	0,87	0,96	0,81	0,48
2,5 2. Tier	0,7	1,02	0,97	0,75
2,5 mittel	0,78	0,99	0,89	0,61
3 1. Tier	0,515	0,845	0,77	0,555
3 2. Tier	0,83	1,18	0,99	0,5
3 mittel	0,672	1,012	0,88	0,527
4 1. Tier	0,62	0,8	0,73	0,57
4 2. Tier	0,58	0,68	0,705	0,505
4 mittel	0,6	0,74	0,712	0,537
5 1. Tier	0,453	0,676	0,55	0,35
5 2. Tier	0,292	0,556	0,39	0,266
5 mittel	0,372	0,616	0,47	0,308
6 1. Tier	0,317	0,404	0,431	0,289
6 2. Tier	0,213	0,309	0,278	0,155
6 mittel	0,265	0,356	0,354	0,222

Tab. 6 (b)

Mitose-Index der Tubulusepithelien der unterbundenen Niere zu verschiedenen Zeitpunkten nach temporärer (1 h) Ischaemie.

Tage	str. lab.	str. sub.	z. interm.	z. basalis
7 1. Tier	0,124	0,155	0,151	0,086
7 2. Tier	0,158	0,183	0,176	0,093
7 mittel	0,141	0,169	0,163	0,089
8 1. Tier	0,12	0,158	0,164	0,045
8 2. Tier	0,012	0,153	0,12	0,04
8 mittel	0,066	0,155	0,142	0,042
9 1. Tier	0,118	0,155	0,139	0,033
9 2. Tier	0,124	0,156	0,135	0,034
9 mittel	0,121	0,155	0,137	0,033
10 1. Tier	0,049	0,055	0,046	0,0
10 2. Tier	0,054	0,079	0,058	0,0
10 mittel	0,051	0,067	0,052	0,0
17,5 1. Tier	0,006	0,02	0,01	0,0
17,5 2. Tier	0,005	0,014	0,01	0,0
17,5 mittel	0,005	0,017	0,01	0,0
Kontrollen				
1. Tier	0,02	0,02	0,01	0,002
2. Tier	0,03	0,01	0,01	0,001
mittel	0,025	0,015	0,01	0,001

Tab. 7 (a)

Mitose-Index von Tubulusepithelien der nicht unterbundenen Niere zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten nach kontralateraler temporärer (1 h) Nierenischaemie.

Tage	str. lab.	str. sub.	z. interm.	z. basalis
0,5 1. Tier	0,22	0,112	0,092	0,025
0,5 2. Tier	0,221	0,135	0,031	0,0
0,5 mittel	0,22	0,123	0,061	0,012
1 1. Tier	0,308	0,208	0,162	0,068
1 2. Tier	0,318	0,207	0,151	0,062
1 mittel	0,313	0,207	0,156	0,065
1,5 1. Tier	0,3	0,211	0,15	0,071
1,5 2. Tier	0,292	0,204	0,157	0,066
1,5 mittel	0,296	0,207	0,153	0,068
2 1. Tier	0,289	0,199	0,146	0,072
2 2. Tier	0,29	0,198	0,16	0,064
2 mittel	0,289	0,198	0,153	0,068
2,5 1. Tier	0,289	0,2	0,146	0,065
2,5 2. Tier	0,287	0,201	0,147	0,068
2,5 mittel	0,288	0,2	0,146	0,066
3 1. Tier	0,199	0,206	0,136	0,062
3 2. Tier	0,244	0,129	0,138	0,057
3 mittel	0,221	0,167	0,137	0,059
4 1. Tier	0,262	0,186	0,128	0,057
4 2. Tier	0,256	0,16	0,12	0,029
4 mittel	0,259	0,173	0,124	0,043
5 1. Tier	0,246	0,177	0,125	0,05
5 2. Tier	0,223	0,147	0,127	0,029
5 mittel	0,234	0,162	0,126	0,039

Tab. 7 (b)

Mitose-Index von Tubulusepithelien der nicht unterbundenen Niere zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten nach kontralateraler, temporärer (1 h) Nierenischaemie.

Tage	str. lab.	str. sub.	z. interm.	z. basalis
6 1. Tier	0,231	0,179	0,104	0,024
6 2. Tier	0,179	0,164	0,131	0,038
6 mittel	0,205	0,171	0,118	0,031
7 1. Tier	0,231	0,182	0,13	0,06
7 2. Tier	0,204	0,171	0,099	0,026
7 mittel	0,217	0,176	0,114	0,043
8 1. Tier	0,228	0,174	0,115	0,044
8 2. Tier	0,248	0,191	0,132	0,038
8 mittel	0,238	0,182	0,123	0,041
9 1. Tier	0,233	0,152	0,12	0,048
9 2. Tier	0,239	0,148	0,133	0,038
9 mittel	0,236	0,15	0,126	0,043
10 1. Tier	0,226	0,12	0,1	0,029
10 2. Tier	0,201	0,114	0,081	0,019
10 mittel	0,213	0,117	0,09	0,024
17,5 1. Tier	0,04	0,02	0,01	0,005
17,5 2. Tier	0,02	0,02	0,009	0,003
17,5 mittel	0,03	0,02	0,009	0,004
Kontrollen mittel	0,025	0,015	0,01	0,001

Tab. 8

Mittlere r tubulärer Mitose-Index der unterbundenen und der nicht unterbundenen zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten nach unilateraler temporärer (1 h) Ischaemie. Kontrollwerte rechte Spalte.

Tage	unterb. N.	nicht unterb. N.	Kontrollniere
0,5	0,148	0,104	0,013
1	1,61	0,185	
1,5	1,76	0,181	
2	1,64	0,177	
2,5	0,82	0,175	
3	0,723	0,146	
4	0,647	0,15	
5	0,441	0,14	
6	0,299	0,131	
7	0,14	0,14	
8	0,126	0,146	
9	0,111	0,139	
10	0,042	0,111	
17,5	0,008	0,015	

Tab. 9

Steigerungsfaktor des mittleren tubulären Mitose-Index der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere nach unilateraler temporärer (1 h) Nierenischaemie.

Tag	unterb. Niere	nicht unterb. Niere
0, 5	11, 4	8, 0
1	124, 0	14, 2
1, 5	135, 4	14, 0
2	126, 2	13, 6
2, 5	63, 0	13, 6
3	55, 6	11, 2
4	49, 8	11, 5
5	33, 9	10, 9
6	23, 0	10, 0
7	10, 9	10, 9
8	9, 62	11, 2
9	8, 54	10, 7
10	3, 23	8, 54
17, 5	0, 62	1, 15

Tab. 10

Mittlere Silberkorndichte von Tubulusepithelien der Kontrollniere, sowie der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere nach unilateraler temporärer (1 h) Ischaemie.

	Kontrolle	unterb. N.	nicht unterb. N.
mittlere SKD vom 0, 5. - 10. Tag	0, 92	1, 73	1, 48
mittlere SKD am 17, 5. Tag	0, 92	1, 46	0, 8

Tab. 11

Silberkorndichte von Tubulusepithelien der Kontrollniere, sowie der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere unter Berücksichtigung der zonalen Unterschiede nach unilateraler temporärer (1 h) Ischaemie.

SKD vom 0, 5. -10. Tag	Kontrolle	unterb. N.	nicht unterb. N.
Str. labyrinthicum	0, 94	1, 83	1, 73
Str. subcorticale	0, 92	1, 89	1, 54
Zona intermedia	0, 91	1, 85	1, 42
Zona basalis	0, 9	1, 35	1, 21

SKD am 17, 5. Tag	Kontrolle	unterb. N.	nicht unterb. N.
Str. labyrinthicum	0, 94	1, 58	1, 02
Str. subcorticale	0, 92	1, 62	0, 83
Zona intermedia	0, 91	1, 6	0, 73
Zona basalis	0, 9	1, 01	0, 62

Tab. 12

Mittlerer Steigerungsfaktor der tubulären Silberkorndichte in der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere nach unilateraler temporärer (1 h) Ischaemie

	unterb. N.	nicht unterb. N.
mittlerer Steigerungsfaktor vom 0,5. - 10. Tag	1,9	1,6
mittlerer Steigerungsfaktor am 17,5. Tag	1,6	0,9

Tab. 13

Steigerungsfaktor der tubulären Silberkorndichte in der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere unter Berücksichtigung zonaler Differenzen nach unilateraler temporärer (1 h) Ischaemie.

Steigerungsfaktor vom 0,5.-10. Tag	unterb. N.	nicht unterb. N.
Str. labyrinthicum	1,94	1,84
Str. subcorticale	2,05	1,67
Zona intermedia	2,03	1,56
Zona basalis	1,5	1,34

Steigerungsfaktor am 17,5. Tag	unterb. N.	nicht unterb. N.
Str. labyrinthicum	1,68	1,09
Str. subcorticale	1,76	0,9
Zona intermedia	1,76	0,82
Zona basalis	1,12	0,7

Tab. 14

Prozentuale tubuläre Markierung der Kontrolle nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion (aus Neumann-Redlin 1969)

^{3}H-Thymidin Dauerinfusions-zeit in Tagen	Z o n e n				
	I	II	III	IV	mittel
0,5	0,55	0,3	0,27	0,08	0,28
1	0,8	0,6	0,36	0,17	0,47
1,5	1,1	0,61	0,44	0,22	0,6
2	0,76	0,45	0,33	0,16	0,42
2,5	2,18	1,2	0,7	0,17	0,93
3	2,0	1,18	0,5	0,26	0,96
4	2,23	1,38	0,97	0,29	1,14
5,5	2,73	1,47	0,99	0,52	1,41
7	1,91	1,25	0,63	0,18	0,95
10	2,7	1,83	1,39	0,61	1,62
20	4,6	3,26	2,46	0,93	2,82

Tab. 15

Prozentuale tubuläre Markierung der unterbundenen Niere nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion nach temporärer (1h) Ischaemie.

^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit in Tagen	Zonen I	II	III	IV	mittel
0,5	0,02	0,11	0,05	0,0	0,45
1	18,0	32,0	21,5	7,35	19,72
1,5	35,7	55,0	45,5	11,5	24,55
2	45,2	66,5	58,1	20,1	47,5
2,5	51,0	74,0	65,2	28,3	54,6
3	54,5	78,5	69,2	32,9	58,9
4	60,0	87,5	75,0	45,0	66,9
5	62,1	91,7	77,7	49,4	70,2
6	63,5	92,2	79,4	52,5	73,3
7	65,5	92,3	80,5	55,0	73,3
8	66,5	92,4	81,2	57,0	74,3
9	67,5	93,0	83,0	59,1	75,7
10	68,2	93,2	83,5	59,5	76,1
17,5	71,1	94,8	84,5	60,3	77,5

Tab. 16

Prozentuale tubuläre Markierung der nicht unterbundenen Niere nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion nach kontralateraler temporärer (1 h) Ischaemie.

^{3}H-Thymidin-Dauerinfusionszeit in Tagen	Zonen I	II	III	IV	mittel
0,5	2,44	2,11	1,1	0,232	1,47
1	5,35	3,89	2,22	0,482	2,98
1,5	8,75	5,95	3,73	0,551	4,74
2	10,7	6,55	4,6	0,78	5,66
2,5	12,3	7,2	5,3	1,11	6,47
3	13,3	7,7	5,52	1,35	7,0
4	14,1	8,5	6,0	1,9	7,6
5	14,8	9,1	6,4	2,18	8,0
6	15,4	9,75	6,8	2,91	8,5
7	16,0	10,3	7,3	3,4	9,0
8	16,6	10,8	7,7	3,7	9,7
9	17,1	11,1	8,1	4,02	9,7
10	17,5	11,3	8,3	4,1	9,8
17,5	18,4	12,5	9,6	4,8	11,3

Tab. 17

Steigerungsfaktor der mittleren prozentualen tubulären Markierung der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion und unilateraler temporärer (1 h) Ischaemie.

Tage	unterbundene Niere	nicht unterb. Niere
0,5	1,61	5,25
1	41,9	6,35
1,5	40,9	7,9
2,5	58,7	6,96
3	61,4	7,3
4	58,7	6,67
10	47,0	6,05

Tab. 18

Prozentuale Markierung von glomerulären Schlingenzellen und Bowman' schen Kapselepithelien der unterbundenen und der nicht unterbundenen Niere nach unilateraler temporärer (1 h) Ischaemie und ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion.

Tage	unterbundene Niere		nicht unterbundene Niere	
	Glom.	Bowmann	Glom.	Bowmann
0,5	0,0	0,0	1,9	4,0
1	3,0	21,5	2,9	5,98
1,5	3,5	36,5	3,6	7,7
2	3,6	43,5	4,06	9,05
2,5	3,8	47,5	4,5	10,0
3	4,1	49,9	4,9	10,9
4	4,25	53,0	5,56	12,2
5	4,5	54,2	6,0	13,5
6	4,8	55,7	6,5	14,5
7	5,0	56,3	7,0	15,4
8	5,53	56,8	7,4	16,0
9	5,6	57,0	7,6	16,4
10	5,8	57,2	7,8	16,7
17,5	6,2	57,5	8,5	17,2

LITERATURVERZEICHNIS

ALTMANN, H.W. — Das postperative Nierenversagen als chirurgisches Problem. Patholgische Anatomie. Chirurg, 34, 129, 1963.

\- — Zum Problem der akuten haemodynamisch bedingten, oligämischen Nephropathie. In : Ungelöste Probleme der Chirurgie, pp. 277-285. Georg Thieme, Stuttgart, 1964.

\- — Persönliche Mitteilung, 1965.

\- — Der Zellersatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen. Verh. dtsch. Ges. Path. 50, 15-33, 1966.

BIZZOZERO, G. — Accrescimento e rigenerazione nell' organismo. Arch. Sci. Med. 18, 1893.

\- — An address on the growth and regeneration of the organism. Brit. med. J. 1, 728-732, 1894.

BUCHER, O. und C. GUILLAUD — Zum Verhalten der Zellkerne bei verschiedenen Funktionszuständen der Nierenkanälchen. Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss. 14, 254 - 272 , 1958.

BULLOUGH, W.S.
E.B. LAURENCE,
O.H. IVERSEN und
K. ELGJO

Effekt of Epidermal Chalone on Human Epidermal Mitotic Activity in vitro.
Nature 214, 578, 1967.

CAIN, H.

Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere.
Verh. dtsch. Ges. Path. 45, 174-178, 1961.

CAIN, H. und
S. FAZEKAS

Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischaemie.
I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 389 - 416, 1963 a.

Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischaemie.
II. Die Restitutionsvorgänge an den Tubuli.
Virchows Arch. path. Anat. 337, 33 - 52, 1963 b.

CAIN, H.,
S. FAZEKAS und
W. ROSS

Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischaemie.
III. Karyometrie und Häufigkeitsanalyse des "bunten Kernmusters" während der Regeneration.
Virchows. Arch. path. Anat. 337, 53 - 64, 1963.

CRATHORN, A.R.
and K.V. SHOOTER

Uptake of thymidine and synthesis of deoxyribonucleic acid in mouse ascites cells.
Nature (London) 187, 614-615, 1960.

FAZEKAS, S. — Experimentell-histologische Untersuchungen zur Frage des akuten postischaemischen Nierenversagens. Med. Diss. Würzburg, 1962.

FICQ, A. — Autoradiography. In : "The Cell", eds. Brachet J. und A.E. Mirsky, Vol. I, pp 67-90, Acad. Press, New York and London, 1959.

FITZGERALD, P.J. M.L. EIDINOFF, J.E. KNOLL and E.B. SIMMEL — Tritium in autoradiography. Science, 114, 494-498, 1951.

FLIEDNER, T.M. und R. HAAS — Tierexperimentelle autoradiographische Untersuchungen zur Entstehung der Proliferationssysteme des Knochenmarks. 12. Sympos. Ges. Histochemie, Genf 1967, in Druck.

FRANCK, G. — Etude histoautoradiographique des acides désoxyribonucléiques an cours de l'hypertrophie compensatrice du rein chez le rat blanc jeune. C.R. Acad. Sci. (Paris) 251, 1306-1308, 1960 a.

- — Etude du métabolisme et de la synthése des acides désoxyribonucléiques an cours de l'hypertrophie compensatrice du rein chez le rat jeune, par cytophotometrie, caryométrie et histoautoradiographie. Arch. Biol. (Liége) 71, 489-525, 1960 b.

GIESEKE — in Vorbereitung.

GOSS, R.J. — Adaptive Growth.
Logos Press, London and Acad. Press,
New York and London, 1964.

GOSS, R.J. — Physiological factors affecting compensatory renal hyperplasia in the rat.
J. exp. Zool. 145, 209-219, 1960.

HEINE, W.D. — Die Zellproliferation der Niere unter normalen und pathologischen Bedingungen
- Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin an der Ratte - .
Med. Diss. Würzburg, 1968.

HEINE, W.D. und E. STÖCKER — Autoradiographische Untersuchungen zum Proliferationsmodus der Leber alter Ratten.
Vortrag XII. Symp. d. Ges. f. Histochemie, Gent 1967, Acta Histochem. Suppl. 8, 1968 in Druck.

- — Zum Proliferationsmodus der Rattenleber nach modifizierter Teilhepatektomie.
Klin. Wschr. 46, 395-396, 1968 a.

- — Zur Proliferationskinetik der Niere nach temporärer, unilateraler Ischaemie.
Symp. d. Tschechoslovakischen Ges. f. Histo- und Cytochemie, Brünn, 1968 b im Druck.

HEINE, W.D., E. STÖCKER und HEINE, H.D. — Tageszeitliche Rhythmen der Zellproliferation der Niere.
Die Naturwissenschaften, Springer-Verlag, 1970 (57. Jahrgang), Heft 2, S. 94-95 ;

HEMPEL, K. — Analyse des Zellcyklus der Melanocyten des Hardong-Passey-Melanous der Maus unter besonderer Berücksichtigung der "Growth-Fraction". Virchows Arch, Abt. B. Zellpath. 1, 15-30 (1968)

HINRICHS, H. R., R. O. PETERSEN and R. BASERGA — Incorporation of thymidine into DNA of mouse organs. Arch. Path. 78 245-253, 1966.

HÜBNER, K. — Veränderungen der DNS-Synthese in der Niere nach vorausgegangener temporärer Ischaemie. Verh. dtsch. Ges. Path. 48, 273-279, 1964.

- — Experimentelle Untersuchungen über die kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere. Verh. dtsch. Ges. Path. 50, 132-137, 1966.

HÜBNER, K. — Kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere. Erg. Path. Anat. 48, 1 - 80, 1967.

HUGHES, W. L., V. P. BOND, G. BRECHER, E. P. CRONKITE, R. B. PAINTER, H. QUASTLER and F. G. SHERMAN — Cellular proliferation in the mouse as revealed by autoradiography with tritiated thymidine. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 44, 476-483, 1958.

IVERSEN, O.H. — Effect of Epidermal Chalone on Human Epidermal Mitotic Activity in vitro. Nature 249, 75, 1968.

JACKSON, C.M. and M. SHIELS — Compensatory hypertrophy of the kidney during various periods after unilateral nephrectomy in very young albino rats. Anat. Rec. 36, 221-237, 1927.

JOHNSON, H.A., J.R. RUBINI, E.P. CRONKITE and V.P. BOND — Labeling of human tumor cells in vivo by tritiated thymidine. Lab. Invest. 9, 460-465, 1960.

KABOTH, U. — Funktionelle und morphologische Untersuchungen an der ischaemisch geschädigten Rattenniere. Med. Diss. Würzburg, 1962.

- — Vergleichende funktionelle und morphologische Untersuchungen an der ischaemisch geschädigten Rattenniere. Zschr. ges. exp. Med. 138, 561-580, 1965.

KLINGE, O. — Vergleichende Untersuchungen zur tubulären Zellvermehrung nach Ischaemie und Ektomie der Gegenniere. Beitr. path. Anat. 130, 352-369, 1964.

KOBURG, E. — The use of grain counts in the study of cell proliferation. In : Cell Proliferation, eds. Lamerton, L.F. and R.J.M. Fry, pp. 62-76, Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1963.

KOBURG, E. und W. MAURER — Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin über die Dauer der DNS-Synthese und ihren zeitlichen Verlauf bei den Darmepithelien und anderen Zelltypen der Maus. Biochem. Biophys. Acta 61, 229-242, 1962 a.

\- — Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin über die Dauer der DNS-Synthese und den zeitlichen Verlauf der DNS-Synthese bei verschiedenen Zellarten der Maus. 5. Internat. Symp. Radioakt. Isotop. in Klin. u. Forsch., Bad Gastein, 1962 b. Strahlentherapie Sdb. 53, 503-511, 1963.

KOBURG, E. und B. SCHULTZE — Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin über die Dauer der DNS-Synthese, der Ruhepause und der Mitose bei proliferierenden Systemen wie den Epithelien des Darmes, des Oesophagus und der Cornea der Maus. Verh. dtsch. Ges. Path. 45, 103-107, 1961.

LEEVY, C.M., R.M. HOLLISTER, R. SCHMID, R.A. Mac DONALD and C.S. DAVIDSON — Liver regeneration in experimental carbon tetrachloride intoxiention. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 102, 672-675 (1959).

LEEVY, C.M., W. GEORGE, M. DEYSINE, and A.M. GNASSI — DNA synthesis in hepatotoxie liver injury. Exp. molec. Path. 1, 457 - 469 (1962)

LEEVY, C.M. Observations on the effect of drug-induced injury on hepatic DNA synthesis in experimental animals and man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 104, 939-953 (1962)

LOONEY, W.B. A cytochemical and autoradiographic study of deoxyribonucleic acid synthesis in individual nuclei and the effects of irridiation on synthesis.
In: The cell nucleus, ed. J.S. Mitchell, pp. 98-125, Butterworths, London-Toronto-Sidney-Wellington-Durban, 1960.

MAURER, W. Grundlagen der Technik des Arbeitens mit radioaktiven Isotopen.
In: Handbuch der Neurochirurgie (Hrg. Olivecrona, H. und W. Tönnis), Band I/1, pp. 547-658, Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.

MAURER, W. und E. KOBURG Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin über den zeitlichen Verlauf der DNS-Synthese bei den Epithelien des Darmes und bei anderen Zellarten der Maus.
Verh. dtsch. Ges. Path. 45, 108-112, 1961.

Mc FARLANE, D. Experimental phosphate nephritis in the rat.
J. Path. Bact. 52, 17 - 24, 1941.

MENDELSOHN, M.L. Autoradiographic analysis of cell proliferation in spontaneous breast cancer of C3H mouse. II.

Growth and survival of cells labeled with tritiated thymidine.
J. Natl. Cancer Inst. 25, 485-500, 1960.

MENDELSOHN, M. L. Autoradiographic analysis of cell proliferation in spontaneous breast cancer of C3H mouse. III.
The growth fraction.
J. Natl. Cancer Inst. 28, 1015-1029, 1962.

MENDELSOHN, M. L., C. F. DOHAN and H. A. MOORE Autoradiographic analysis of cell proliferation in spontaneous breast cancer of C3H mouse.
J. Natl. Cancer Inst. 25, 477-484, 1960.

MOBERG, E. Über die sog. kompensatorische Nierenhypertrophie.
Med. Diss. Lund 1936.

NEUMANN-REDLIN, E. Zur Proliferation der kompensatorisch regenerierenden Niere nach kontralateraler Nephrektomie.
- Autoradiographische Untersuchungen nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion.
Med. Diss. Würzburg, 1969.

NOLTENIUS, H., H. ACHENBACH, W. OEHLERT und H. SCHELLHAS Experimentelle Nierenvergrößerung nach unilateraler Nephrektomie bei Ratten.
Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin.
Beitr. path. Anat. 132, 220-241, 1965.

PELC, S. R. The stripping film technique of autoradiography.
Int. J. appl. Radiat. 1, 172-177, 1956.

REDENBACHER, M. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Auslösung und Steuerung der Mitosetätigkeit in der Rattenniere. Med. Diss. Würzburg, 1967.

REICHARD, P. and B. ESTBORN Utilization of deoxyribosides in the synthesis of polynucleotides. J. Biol. Chem. 188, 839-846, 1951.

REITER, R.J. Cellular proliferation and deoxyribonucleic acid synthesis in compensating kidneys of mice and the effect of food and water restriction. Lab. Invest. 14, 1636 - 1643, 1965.

REITER, R.J. and C.E. Mc CREIGHT Autoradiographic study of experimental renal hyperplasia with tritiated-thymidine. Anat. Rec. 145, 274, 1963.

- Influence of the adrenal glands on DNA synthesis in normal and compensating kindeys. J. Exptl. Zool. 160, 117-122, 1965 a.

- Study of induced renal hyperplasia using autoradiography. J. Urol. 93, 27-29, 1965 b.

REITER, R.J., C.E. Mc CREIGHT and N.M. SULKIN Age differences in cellular proliferation in rat kidney. J. Geront. 19, 485-489, 1964.

ROLLASON, H.D. Compensatory hypertrophy of the kidney of the young rat with spezial emphasis on the role of cellular hyperplasia. Anat. Rec. 104, 263-285, 1949.

SAETREN, H. — A principle of auto-regulation of growth. Production of organ specific mitoseinhibitiors. in kidney and liver. Exp. Cell. Res. 11, 229-232, 1956.

SCHINDLER, R. — Biochemie der Regeneration. Handbuch d. allgem. Path.; herausgegeben von Büchner u. Mitarb. Bd. VI/2, 1969.

SCHUBERT, G.E. — Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. Erg. Path. Anat. 49, 1- 112, 1968.

SCHULTZE, B. — Autoradiographische Untersuchungen der Eiweiß-, Ribonucleinsäure- und Desoxyribonucleinsäure-Synthese der Zelle. Med. Habilitationsschrift, Würzburg 1966.

SCHULTZE, B. und W. OEHLERT — Autoradiographic investigation of incorporation of ^{3}H-Thymidine into cells of the rat and mouse. Science 131, 737-738 (1960)

SCHULTZE, B., E.A. LÖBBECKE und W. MAURER — Autoradiographische Untersuchungen zur Variablität der Generationszeit von fetalen Zellarten der Ratte mit Hilfe von Dauerinfusionen mit ^{3}H-Thymidin. Vortrag XII. Symp. Ges. Histochem. Gent, 1967. Acta Histochem. Suppl. 8, 1968, im Druck.

STAEMMLER, M. — Regeneration und kompensatorische Hypertrophie des Nierengewebes. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen

Anatomie (Kaufmann), Bd. II/1, pp. 733-738, de Gruyter, Berlin 1957.

STÖCKER, E. — Der Proliferationsmodus der Niere und Leber. Verh. dtsch. Ges. Path. 50, 53-74, 1966.

- — Autoradiographische Untersuchungen zum zellulären Proliferationsstoffwechsel im Parenchym von Leber und Niere der Ratte. Vortrag XII. Symp. Ges. Histochem. Gent 1967, Acta Histochem. Suppl. 8, 1968,

- — Wachstum und Regeneration in parenchymatösen Organen der Ratte. - Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin. - Vortrag auf der Tagung der Tschechoslowakischen Gesellschaft für Cyto- und Histochemie, Brünn, 1968.

STÖCKER, E. und D. BUTTER — Die DNS-Synthese in Leber und Niere junger Ratten. - Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin. - Experientia 24, 704-705, 1968.

STÖCKER, E. und W.-D. HEINE — Über die Proliferation von Nieren- und Leberepithel unter normalen und pathologischen Bedingungen. - Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin. - Beitr. path. Anat. 131, 410-434, 1965 a.

- — Zum initialen Mitosegipfel in Tubulusepithelien nach Ischaemie der kontralateralen Niere. - Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin. -

	Naturwissenschaften 52, 212-213, 1965 b.
STÖCKER, E., W.-D. HEINE und GIESEKE	In Vorbereitung.
STÖCKER, E. und K. UNGER	Unveröffentlicht.
STÖCKER, E. und BOECKER	In Vorbereitung.
STÖCKER, E., H. CAIN und W.-D. HEINE	Zur initialen Zellvermehrung der Tubulusepithelien nach Ischaemie der kontralateralen Niere. - Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin. - Naturwissenschaften 51, 195-196, 1964.
STÖCKER, E., E. NEUMANN-REDLIN und W.-D. HEINE	Zur kompensatorischen Nierenregeneration. - Autoradiographische Untersuchungen nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion. - Experientia 24, 463-464, 1968.
STÖCKER, E. B. SCHULTZE, W.-D. HEINE, E. NEUMANN-REDLIN und H. LIEBSCHER	In Vorbereitung.
STÖCKER, E., E. TEUBNER und G. ROSENBUSCH	Die DNS-Synthese als Funktion des Alters in Leber und Niere. Verh. dtsch. Ges. Path. 48, 295-299, 1964.

STÖCKER, E. und G. OTTO — In Vorbereitung.

SULKIN, N. M. — Cytologic studies of the remaining kidney following unilateral nephrectomy. Anat. Rec. 105, 95-112, 1949.

WILLIAMS, G. E. G. — Some aspects of compensatory hyperplasia of the kidney. Brit. J. Exp. Path. 42, 386-396, 1961.

LEBENSLAUF

Am 5. 1. 1944 wurde ich, Gerhard Friedrich Emil Otto, als Sohn des Arztes für Allgemeinmedizin und Flotillenarztes d. R. Dr. med. Friedhelm Otto und seiner Frau Emilie, geb. Schneider, in Tübingen geboren. Meine Mutter ist Apothekerin.

Nach Beendigung des Krieges liess sich mein Vater als praktischer Arzt in Schrobenhausen nieder. Ich besuchte die dortige Volksschule und anschließend die Oberrealschule Schrobenhausen, wo ich im Juli 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1963/64 begann ich das Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und bestand hier im Wintersemester 1964/65 das Vorphysikum und im Sommersemester 1966 das Physikum.

Die folgenden zwei Semester belegte ich in Österreich, und zwar an den Universitäten Innsbruck (WS 1966/67) und Wien (SS 1967). Dann kehrte ich wieder nach Würzburg zurück, wo ich im Dezember 1969 das Studium mit dem Staatsexamen abschloß.

Darüberhinaus erweiterte ich meine Kenntnisse durch eine Famulatur an der Chirurgischen Universitätsklinik Belgrad (Jugoslawien) und unterzog mich der Sportmedizinischen Ausbildung an der Universität Würzburg.

Als Medizinalassistent war ich in der Praxis meines Vaters tätig und bin zur Zeit an der Chirurgischen Universitätspoliklinik München.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Weiterhin versichere ich ehrenwörtlich, daß ich von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Gerhard F. Otto

DRUCK: BÖHLER KG, 87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10